



Brasília, DF | Março de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

N° 811

Empagliflozina para o tratamento de pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada e Levemente Reduzida (FEVE > 40%) e classes funcionais NYHA II e III

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saud.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE, HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - USP

Altacílio Aparecido Nunes

Andrea Queiróz Ungari

Leonardo Régis Leira Pereira

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Thaís Araújo Borges - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Karine Medeiros Amaral - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do Paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião recebidas por meio da Consulta Pública

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS

Adriana Prates Sacramento - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brigida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Listas de ilustrações

Figuras

Figura 1 - Algoritmo diagnóstico na suspeita clínica de insuficiência cardíaca. Fonte: Rohde, 2018 ¹⁸ . Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) < 40%; insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFEi): 40 a 50%; insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) > 50%. Ver texto para definição de ponto de corte. ECG: eletrocardiograma; Rx: raio X; BNP: peptídeo natriurético do tipo B; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.	166
Figura 2 - Fluxograma de seleção dos estudos. Fonte: Elaborado pelos revisores.	211
Figura 3 - Resultado primário, composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca. Fonte: Anker <i>et al.</i> , (2021) ²³	23
Figura 4 - Hospitalizações por insuficiência cardíaca. Fonte: Anker <i>et al.</i> , (2021) ²³	233
Figura 5 - Incidência dos componentes individuais do desfecho primário no estudo EMPEROR-Preserved. Painel A: Hospitalização por IC; Painel B: Mortalidade cardiovascular. Fonte: Anker <i>et al.</i> , (2021) ²³	244
Figura 6 - Estrutura esquemática do modelo de custo-efetividade empregado. Legenda: CV: cardiovascular; Hosp. por IC: hospitalização por insuficiência cardíaca; KCCQ-CSS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – escore clínico sumário. Fonte: Dossiê do demandante	Erro! Indicador não definido.4
Figura 7 - Diagrama de tornado referente à análise de sensibilidade determinística. Fonte: dossiê do demandante	432
Figura 8 - Diagrama de dispersão referente à análise de sensibilidade probabilística. Fonte: Dossiê do demandante	Erro! Indicador não definido.3
Figura 9 - Curva de aceitabilidade para RCEI da empagliflozina em relação ao comparador. Fonte: Dossiê do demandante	443
Figura 10 - Funil de pacientes elegíveis para tratamento. Fonte: Dossiê do demandante	465
Figura 11 - Experiência com outras tecnologias: classes e medicamentos.....	66

Quadros

Quadro 1 - Critérios de Boston para classificação da probabilidade de desenvolver IC.	133
Quadro 2 - Critérios de Framingham para diagnóstico de IC.....	133
Quadro 3 - Definição de insuficiência cardíaca, de acordo com a fração de ejeção de ventrículo esquerdo.	15
Quadro 4 - Classificação funcional pela New York Heart Association (NYHA).	155
Quadro 5 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	177
Quadro 6 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	198
Quadro 7 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparador e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.	19
Quadro 8 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante ..	321
Quadro 9 - Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com IC com fração de ejeção preservada e levemente reduzida (FEVE > 40%) e classes funcionais NYHA II e III	554
Quadro 10. Eixo 1 – Opiniões sobre a incorporação da tecnologia em avaliação.....	64
Quadro 11. Eixo 2 – Resultados positivos e facilidades da tecnologia em avaliação.....	65
Quadro 12. Eixo 2 – Resultados negativos e dificuldades da tecnologia em avaliação.....	65
Quadro 13. Eixo 3 – Resultados positivos outras tecnologias.....	67
Quadro 14. Eixo 3 - Resultados negativos outras tecnologias.....	67

Tabelas

Tabela 1 - Desfechos cardiovasculares primários e secundários	222
Tabela 2 - Eventos adversos no estudo EMPEROR-Preserved ²³	255
Tabela 3 - Perfil geral de evidências com base nas recomendações GRADE, considerando-se os desfechos de eficácia.	287
Tabela 4 - Perfil geral de evidências com base nas recomendações GRADE, considerando-se os desfechos de segurança.	29
Tabela 5 - Probabilidades de transição entre os estados de transição (quartis de escore KCCQ).	36
Tabela 6 - Uso de medicamentos no modelo, extraída do estudo EMPEROR-Preserved.....	365
Tabela 7 - Custos de fármacos no tratamento padrão.	376
Tabela 8 - Custos de eventos agudos com hospitalização no modelo.	387
Tabela 9 - Distribuição de eventos hospitalares e ambulatoriais. Erro! Indicador não definido. 7	
Tabela 10 - Medidas de utilidade no modelo.	38
Tabela 11 - Resultados da análise de custo-efetividade (utilidade) e respectivas RCEI (RCUI), para hospitalização evitada e QALY, respectivamente	39
Tabela 12 - Distribuição de desfechos clínicos por grupo de tratamento com respectivos valores incrementais	421
Tabela 13 - Resultados do cenário alternativo, sem taxa de descontinuação de empagliflozina	Erro! Indicador não definido. 2
Tabela 14 - Parâmetros do caso-base da análise de impacto orçamentário	465
Tabela 15 - População elegível estimada por demanda aferida	476
Tabela 16 - Taxas de adoção de empagliflozina estimadas para o caso-base e cenários alternativos	476
Tabela 17 - Componentes dos custos no cenário de referência com tratamento padrão isolado.....	47
Tabela 18 - Componentes dos custos incrementais por parâmetro avaliado, considerando o tratamento padrão e a adição de empagliflozina.....	48
Tabela 19 - Custos por grupo de tratamento e incrementais	49
Tabela 20 - Custos por grupo de tratamento e incrementais, R\$ – Cenário de participação de mercado mais conservadora	49
Tabela 21 - Custos por grupo de tratamento e incrementais, R\$ – Cenário de participação de mercado menos conservadora.....	510
Tabela 22 - Custos por grupo de tratamento e incrementais, R\$ – Cenário de taxa de diagnóstico mais baixa.	510
Tabela 23 - Custos por grupo de tratamento e incrementais, R\$ – Cenário de taxa de diagnóstico mais alta.....	532
Tabela 24 - Custos por grupo de tratamento e incrementais, R\$ – Cenário de estimativa de população por demanda aferida	532

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO.....	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO	12
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	12
4.2	Diagnóstico	13
4.3	Tratamento.....	16
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	17
5.1	Preço proposto para incorporação	18
6	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	19
6.1	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)	20
6.2	Evidência clínica	21
6.3	Certeza geral das evidências (GRADE)	26
6.4	Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	32
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	32
7.1	Avaliação econômica	32
7.2.	Análise de impacto orçamentário	45
8	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	54
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	55
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	56
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	56
12.	CONSULTA PÚBLICA.....	56
13.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	68
14.	DECISÃO.....	68
15.	REFERÊNCIAS.....	70
	ANEXO.....	73

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.[®] sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da empagliflozina no tratamento adicional de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada e levemente reduzida (FEVE>40%) e classes funcionais NYHA (*New York Heart Association*) II e III, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Empagliflozina

Indicação: Tratamento de pacientes adultos, com IC com fração de ejeção preservada e levemente reduzida (FEVE > 40%) e classes funcionais NYHA II e III, adicional ao tratamento padrão.

Demandante: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. ®

Introdução: A IC é uma síndrome clínica complexa, na qual o coração é incapaz de bombear sangue de forma a atender às necessidades metabólicas tissulares representando um desafio pelo caráter progressivo da doença, a limitação da qualidade de vida e a alta mortalidade. É a principal causa de re-hospitalização no Brasil, com elevada mortalidade em cinco anos. Constatou-se que uma em cada cinco pessoas tem chance de desenvolvê-la ao longo da vida. A empagliflozina é um inibidor competidor reversível, altamente potente e seletivo do SGLT-2 (cotransportador de sódio e glicose 2), que atua inibindo os cotransportadores do túbulo renal, impedindo a reabsorção renal de glicose. A empagliflozina também reduz a reabsorção de sódio e aumenta a entrada de sódio no túbulo distal, podendo influenciar em várias funções fisiológicas incluindo, mas não se restringindo a aumento no feedback tubuloglomerular e redução da pressão intraglomerular, diminuindo a pré e pós-carga cardíaca; a resposta da atividade simpática e o estresse da parede ventricular esquerda, conforme evidenciado pelos valores mais baixos de NT-proBNP e efeitos benéficos no remodelamento cardíaco, pressões de enchimento e função diastólica.

Pergunta: O uso da empagliflozina é eficaz, seguro e custo-efetivo, em pacientes com fração de ejeção preservada e levemente reduzida, FEVE>40%, classes funcionais NYHA II ou III, quando comparado ao tratamento padrão isolado?

Evidências clínicas: Para a seleção das evidências, foi conduzida uma revisão sistemática nas bases MEDLINE via PubMed, EMBASE®, e Cochrane CENTRAL, para identificar ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas que avaliassem a eficácia e segurança da empagliflozina no tratamento de pacientes adultos, com IC com fração de ejeção preservada e levemente reduzida (FEVE > 40%) e classes funcionais NYHA II e III, adicional ao tratamento padrão. Apenas um ensaio clínico randomizado atendeu aos critérios de elegibilidade sendo multicêntrico, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo. A empagliflozina reduziu o desfecho primário morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por IC (HR 0,79; IC 95%: 0,69 a 0,90; P<0,001), o número total de hospitalizações por IC (HR 0,73; IC 95%: 0,61 a 0,88; P<0,001), assim como a taxa de declínio na filtração glomerular no grupo empagliflozina comparado ao grupo placebo (-1,25 versus -2,62 ml por minuto por 1,73 m² por ano; P<0,001). A qualidade da evidência foi considerada alta, moderada ou baixa para os desfechos de eficácia e alta para todos os desfechos de segurança avaliados de acordo com a ferramenta GRADE.

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade, empregando modelo de Markov, considerando um horizonte temporal por toda vida (lifetime), empregando como desfechos internações evitadas e anos de vida ganhos ajustados pela qualidade (QALY), encontrando uma RCEI para os desfechos citados de R\$ 44.785,00 e R\$ 34.532,00, respectivamente. Salienta-se que os resultados foram apresentados sem incidência de tributos, tais valores podem ser majorados de 18% a 30%, conforme demonstrado no parecer

de análise crítica. São apresentadas análises de sensibilidade determinística e probabilística, que demonstram robustez dos resultados encontrados no estudo econômico.

Análise de impacto orçamentário: Foi apresentada uma AIO, considerando um horizonte temporal de cinco anos, comparando tratamento padrão (TP) para IC versus a adição de empagliflozina ao TP. Considerando-se um custo da tecnologia sem a incidência de tributos (ICMS e Cofins), o impacto orçamentário incremental em um cenário conservador com adoção da empagliflozina de 7% no 1º ano, chegando a 25% ao final de cinco anos, variou de R\$ 8.766.709,00 a R\$ 35.340.528,00, respectivamente, resultando em um valor ao final de cinco anos de R\$ 101.757.335,00. Considerando-se um *market share* mais agressivo, com adoção da empagliflozina variando de 15% no 1º ano a 65% no quinto ano, o IO incremental variou de R\$ 18.785.805,00 a R\$ 91.885.373,00, respectivamente, sendo que o IO incremental em cinco anos seria de R\$ 261.558.387,00. Cabe aqui também salientar que esses valores podem ser acrescidos em 18% a 30% se considerar a incidência de tributos, apresentados neste relatório pelos pareceristas. O demandante apresenta vários cenários alternativos, com base em diversos parâmetros, demonstrando uma grande variedade de cenários.

Experiências internacionais: Na Inglaterra a recomendação de uso em ICC com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida está em andamento. Não há informação disponível na agência canadense (CADTH) e australiana (PBS).

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis em novembro de 2022. A finerenona é um antagonista de receptor mineralocorticoide. Sua eficácia e segurança no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca com FEVE ≥ 40% estão sendo avaliadas em um estudo clínico de fase 3. No estudo são admitidos pacientes a partir de 40 anos de idade e classes funcionais NYHA II a IV, em uso de antidiurético a pelo menos 30 dias antes da randomização. A previsão de conclusão do estudo é setembro de 2024.

Perspectiva do Paciente: Foi aberta chamada pública de número 36/2022, durante o período de 13/09/2022 a 23/09/2022, e duas pessoas se inscreveram. Os inscritos não deram seguimento ao processo preparatório.

Considerações finais: A ICFEp e ICFElr é uma doença altamente prevalente, com grande impacto na qualidade de vida, morbidade e na mortalidade dos pacientes, e que gera custos significativos para o SUS. Os resultados apresentados por um ECR multicêntrico (EMPEROR- Preserved) mostram evidências de alta qualidade da empagliflozina reduzindo significativamente o desfecho primário “morte por causas cardiovasculares” e “hospitalização por IC”, bem como para os desfechos relacionados ao seu perfil de segurança. O acréscimo de empagliflozina ao tratamento padrão resultou em redução de risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC (HIC) em 21%, redução de risco de HIC em 27%, além de benefício na qualidade de vida dos pacientes, proteção renal, reduzindo a piora e instalação de nefropatias. A empagliflozina apresenta bom perfil de tolerabilidade e segurança. Na análise econômica, observa-se que o uso de empagliflozina resulta em aumento da efetividade do tratamento, com ganhos em QALY e redução de hospitalizações quando comparada ao tratamento padrão isolado.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 12ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 29 de novembro de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de empagliflozina para o tratamento de pacientes adultos, com IC com fração de ejeção preservada e levemente reduzida (FEVE > 40%) e classes funcionais NYHA II e III, adicional ao tratamento padrão, sendo consideradas incertezas quanto a aspectos da avaliação econômica e impacto orçamentário.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 99/2022 foi realizada entre os dias 23/12/2022 e 11/01/2023. Foram recebidas 422 contribuições, sendo 128 pelo Formulário para contribuições técnico-científicas e 294 pelo Formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Das 128 contribuições técnico-científicas recebidas, 124 discordaram da recomendação preliminar da Conitec, três concordaram e uma contribuição não opinou. Os principais argumentos utilizados a favor da tecnologia foram: melhora de resultados clínicos e da qualidade de vida do paciente; redução de hospitalização proporcionando economia com o tratamento desta doença para o SUS e falta de acesso ao medicamento, devido ao alto custo e/ou ao fato de não estar disponível no SUS. Em relação às contribuições de experiência ou opinião houve predomínio de contribuições de profissionais de saúde, em que a totalidade dos respondentes discordou da recomendação preliminar da Conitec. No âmbito das opiniões e experiências positivas foram mencionados, em relação ao medicamento em avaliação, os bons resultados terapêuticos, a importância do acesso por meio do SUS, a redução de hospitalizações e da mortalidade e o incremento da qualidade de vida. Como dificuldades, destacaram-se a falta de acesso pelo SUS, especialmente por conta do custo, e os eventos adversos, quase sempre com ressalvas ao fato de serem manejáveis. Em relação a outras tecnologias, foram mencionados, basicamente, medicamentos que tiveram seus benefícios terapêuticos mencionados, mas também, a eficácia limitada e o custo elevado.

Recomendação final da Conitec: Diante do exposto, os membros presentes do Comitê de Medicamentos na 117ª Reunião Ordinária, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação da empagliflozina para o tratamento de pacientes adultos, com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e levemente reduzida (FEVE > 40%) e classes funcionais NYHA II e III, adicional ao tratamento padrão. O Comitê de Medicamentos considerou que a consulta pública não trouxe elementos suficientes para uma mudança da recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 808/2023.

Decisão: Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a empagliflozina para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e levemente reduzida (FEVE > 40%) e classes funcionais NYHA II e III, adicional ao tratamento padrão. PORTARIA SECTICS/MS Nº 16, DE 27 DE ABRIL DE 2023. Ref.: 25000.103541/2022-33, 0033134332.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa causada por alterações estruturais ou funcionais cardíacas e caracteriza-se por sinais e sintomas típicos, como dispneia, ortopneia, edema de membros inferiores e fadiga, com potencial redução da capacidade de se exercitar e incidência de congestão pulmonar, congestão abdominal e edema periférico¹. É a via final de diversas doenças cardiovasculares, bem como outras doenças crônicas e resulta em alterações hemodinâmicas como redução do débito cardíaco e elevação da pressão arterial pulmonar e venosa sistêmica².

É considerada uma enfermidade grave, afetando, no mundo mais de 23 milhões de pessoas³. A sobrevida após cinco anos de diagnóstico situa-se em torno de 35%, com prevalência que aumenta conforme a faixa etária, de aproximadamente 1% em indivíduos com idade entre 55 e 64 anos, chegando a 17,4% naqueles com idade ≥ 85 anos⁴. O perfil clínico da IC crônica envolve indivíduos idosos que convivem com etiologias diversas, sendo a isquêmica a mais prevalente, com alta frequência de comorbidades associadas⁵⁻⁶.

No Brasil, dados do registro BREATHE (*Brazilian Registry of Acute Heart Failure*) mostraram como principal causa de re-hospitalizações a má adesão à terapêutica básica para IC, além de elevada taxa de mortalidade intra-hospitalar, posicionando o país como uma das mais elevadas taxas no mundo ocidental⁷. De acordo com dados de 2018 do Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS), 1,7% de todas as internações no SUS foram causadas por IC, contabilizando 200.833 hospitalizações entre 11.843.151 internações por qualquer causa. Considerando-se apenas as hospitalizações por doenças do aparelho circulatório (1.152.011), a IC foi responsável por 17,4% das hospitalizações⁸.

Os sintomas debilitantes implicam alterações do estilo de vida, e em comprometimento da qualidade de vida do paciente e da família, demandando acompanhamento permanente da equipe de saúde. Mais da metade dos pacientes relatam problemas de mobilidade e 68% dos pacientes reportam dor e desconforto devido à doença. Ainda, quase metade dos pacientes apresentam depressão ou ansiedade, sendo que esse quadro está associado a um maior risco de mortalidade⁹⁻¹¹.

4.2 Diagnóstico

O diagnóstico da IC baseia-se em achados de história clínica, exames físicos e complementares. Entre as ferramentas de auxílio diagnóstico estão os escores diagnósticos, a radiografia de tórax, o eletrocardiograma de repouso, a ecocardiografia e a dosagem sérica de BNP ou a sua porção N-terminal (NT-proBNP)¹².

Os critérios de Boston e Framingham (**Quadros 1 e 2**, respectivamente) são os escores diagnósticos com uso mais disseminado e podem auxiliar na classificação de probabilidade clínica de ter IC, guiando a escolha de exames complementares¹³⁻¹⁶.

Quadro 1 - Critérios de Boston para classificação da probabilidade de desenvolver IC.

História	
Dispneia em repouso	4
Ortopneia	4
Dispneia paroxística noturna	3
Dispneia ao caminhar em terreno plano	2
Dispneia ao caminhar em terreno inclinado	1
Exame físico	
Frequência cardíaca entre 91-110 bpm	1
Frequência cardíaca maior que 110 bpm	2
Turgência venosa jugular	2
Turgência venosa jugular + hepatomegalia ou edema	3
Crepitantes pulmonares basais	1
Crepitantes pulmonares acometendo além das bases pulmonares	2
Sibilos	3
Terceira bulha (galope)	3
Radiografia de tórax	
Edema pulmonar alveolar	4
Edema pulmonar intersticial	3
Efusão pleural bilateral	3
Índice cardiotorácico maior que 0,50	3
Redistribuição do fluxo para ápices pulmonares	2

Fonte: adaptado de MONTERA *et al.*, 2009¹⁷. Não são permitidos mais do que quatro pontos em cada uma das categorias. De acordo com a soma dos escores: < 4 pontos – diagnóstico de IC improvável; 5-7 pontos – diagnóstico de IC possível; 8-12 pontos – diagnóstico de IC definitivo.

Quadro 2 - Critérios de Framingham para diagnóstico de IC.

Critérios maiores
Dispneia paroxística noturna
Turgência jugular
Cardiomegalia à radiografia de tórax
Edema agudo de pulmão
Terceira bulha (galope)
Aumento da pressão venosa central (> 16 cm H ₂ O no átrio direito)

Refluxo hepatojugular
Perda de peso > 4,5 kg em 5 dias em resposta ao tratamento
Critérios menores
Edema de tornozelos bilateral
Tosse noturna
Dispneia a esforços ordinários
Hepatomegalia
Derrame pleural
Diminuição da capacidade funcional em um terço da máxima registrada previamente
Taquicardia (FC > 120 bpm)

Fonte: adaptado de MONTERA *et al.*, 2009¹⁷. Para o diagnóstico são necessários 2 critérios maiores ou 1 critério maior + 2 critérios menores.

O ecocardiograma é o exame de imagem de escolha para o diagnóstico e o seguimento de pacientes com suspeita de IC. Permite a avaliação da função ventricular sistólica esquerda e direita, da função diastólica, das espessuras parietais, do tamanho das cavidades, da função valvar, da estimativa hemodinâmica não invasiva e das doenças do pericárdio¹⁸.

Dentre os biomarcadores utilizados no diagnóstico de IC, destacam-se os peptídeos natriuréticos BNP e NT- proBNP, que possuem propriedades diagnósticas semelhantes. Os pontos de corte sugeridos são 35 pg/dL para BNP e 125 pg/dL para NT-proBNP. Quanto maiores os níveis séricos dos peptídeos, maior é a probabilidade de IC. Valores acima destes cortes são indicativos de avaliação clínica e complementar com ecocardiografia para confirmar o diagnóstico, caso haja dúvidas pela avaliação clínica isolada. Após o ajuste medicamentoso, espera-se redução dos valores dos peptídeos natriuréticos em resposta ao tratamento. A ausência desta redução ou o aumento dos valores indicam prognóstico ruim¹⁹. A IC pode ser determinada de acordo com a fração de ejeção (preservada, intermediária e reduzida) e a gravidade dos sintomas (classificação funcional da *New York Heart Association* – NYHA)¹⁸.

Classificação de acordo com a fração de ejeção

A principal terminologia usada para definir IC baseia-se na fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) e compreende pacientes com FEVE normal ($\geq 50\%$), denominada IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) e aqueles com FEVE reduzida ($<40\%$), denominados IC com fração de ejeção reduzida (ICFER). Por outro lado, pacientes com fração de ejeção entre 40 e 49% sempre foram classificados na “zona cinzenta da fração de ejeção” e não recebiam denominação específica. No entanto, mais recentemente, definiu-se essa faixa de FEVE como IC de fração de ejeção intermediária (*mid-range* ou ICFEi). O **Quadro 3** apresenta a definição de insuficiência cardíaca, de acordo com a FEVE.

Quadro 3 - Definição de insuficiência cardíaca, de acordo com a fração de ejeção de ventrículo esquerdo.

Tipo	ICFER	ICFEi	ICFEp
Função ventricular	FEVE $<40\%$	FEVE 40 – 49%	FEVE $\geq 50\%$
Biomarcadores	BNP e NT-proBNP elevados*	BNP e NT-proBNP elevados*	BNP e NT-proBNP elevados*
Ecodopplercardiograma	Alteração estrutural e disfunção sistólica	Alteração estrutural e/ou disfunção diastólica	Alteração estrutural e/ou disfunção diastólica

Fonte: Rohde, 2018¹⁸. *BNP > 35-50 pg/mL ou NT-proBNP > 125 pg/mL. BNP: peptídeo natriurético do tipo B; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICFER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEi: insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária; ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B.

Classificação de acordo com a gravidade dos sintomas

Os pacientes com IC são classificados de acordo com a gravidade da doença em quatro níveis pela *New York Heart Association* (NYHA). Esta classificação baseia-se no grau de tolerância ao exercício e varia desde a ausência de sintomas até a presença de sintomas mesmo em repouso¹⁷ (**Quadro 4**).

Quadro 4 - Classificação funcional pela New York Heart Association (NYHA).

Classe NYHA	Descrição
I	Sem limitações para realização de atividade física. Atividades habituais não causam dispneia, cansaço, palpitações.
II	Discreta limitação para realização de atividade física. Atividades habituais causam dispneia, cansaço, palpitações.
III	Importante limitação para realização de atividade física. Atividades de intensidades inferiores causam dispneia, cansaço, palpitações.
IV	Limitações para realização de qualquer atividade física. Sintomas de IC em repouso.

Fonte: MONTERA et al., 2009¹⁷. NYHA: *New York Heart Association*.

Apesar de a classificação funcional da NYHA possuir certo grau de subjetividade em sua avaliação, uma vez que considera atividades cotidianas que são variáveis entre os indivíduos, é de fácil aplicação e possui alta relevância clínica. Essa classificação auxilia na definição terapêutica e na avaliação da resposta ao tratamento, contribuindo para otimizar o atendimento clínico². A **Figura 1** apresenta o algoritmo diagnóstico na suspeita clínica de IC de acordo com a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda¹⁸.

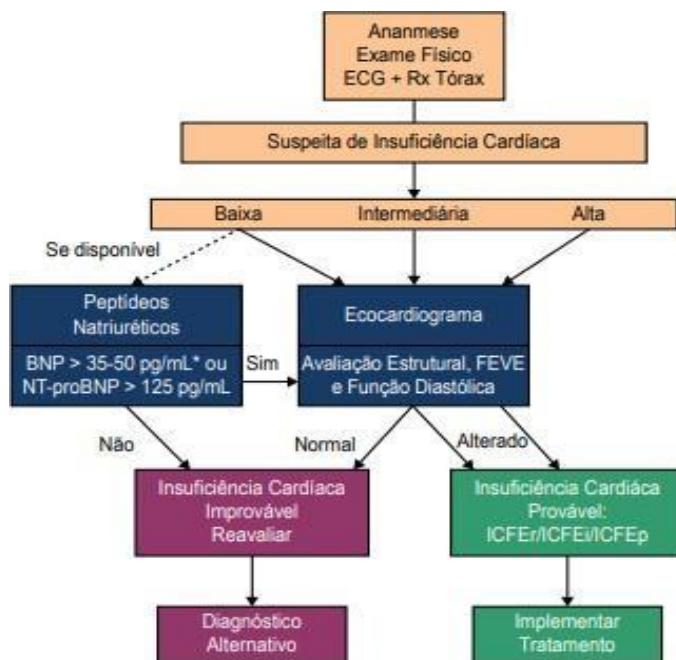


Figura 1 - Algoritmo diagnóstico na suspeita clínica de insuficiência cardíaca. Fonte: Rohde, 2018¹⁸. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) < 40%; insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFei): 40 a 50%; insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) > 50%. Ver texto para definição de ponto de corte. ECG: eletrocardiograma; Rx: raio X; BNP: peptídeo natriurético do tipo B; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

4.3 Tratamento

Ainda de acordo com a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda¹⁸ no tratamento medicamentoso da IC com fração de ejeção preservada recomenda-se a utilização de diuréticos de alça ou tiazídicos para a diminuição dos sintomas congestivos e espiromonolactona e bloqueadores dos receptores de angiotensina para a diminuição de hospitalizações. Preconiza-se também o tratamento de comorbidades presentes como fibrilação atrial; hipertensão e isquemia miocárdica de acordo com os protocolos vigentes para diminuir sintomas ou progressão da doença. No Sistema Único de Saúde (SUS) não há PCDT para o tratamento de IC com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A empagliflozina é um inibidor competitivo reversível, altamente potente e seletivo do SGLT-2 (cotransportador de sódio e glicose 2), que atua inibindo os cotransportadores do túbulo renal e impede a reabsorção renal de glicose. A glicosúria observada com a empagliflozina é acompanhada de diurese leve que pode contribuir para a redução sustentada e moderada da pressão arterial. A empagliflozina também reduz a reabsorção de sódio e aumenta a entrada de sódio no túbulo distal, podendo influenciar em várias funções fisiológicas incluindo, mas não restrito a aumento no *feedback* tubuloglomerular e redução da pressão intraglomerular, diminuindo a pré e pós-carga cardíaca; a resposta da atividade simpática e o estresse da parede ventricular esquerda, conforme evidenciado pelos valores mais baixos de NT-proBNP e efeitos benéficos no remodelamento cardíaco, pressões de enchimento e função diastólica. Outros efeitos, tais como aumento no hematócrito, redução no peso corporal e na pressão arterial também podem contribuir para os efeitos benéficos observados, independente da FEVE²². O **Quadro 5** apresenta a ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Quadro 5 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Empagliflozina
Nome comercial	Jardiance®
Apresentação	Comprimidos revestidos de 10 mg ou 25 mg. Embalagens com 10 ou 30 comprimidos.
Detentor do registro	Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.®
Fabricante	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG®
Indicação aprovada na Anvisa	<u>Insuficiência cardíaca:</u> indicada para pacientes adultos com IC (NYHA classe II-IV) independente da FEVE, com ou sem DM2 para reduzir o risco de morte cardiovascular e hospitalizações por IC e retardar a perda da função renal.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos, com IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) e levemente reduzida (FEVE>40%) e classes funcionais NYHA II e III, adicional ao tratamento padrão.
Posologia e forma de administração	O comprimido deve ser ingerido por via oral, com ou sem alimentos. A dose recomendada para o tratamento da IC é de 10 mg uma vez ao dia.

Contraindicações: pacientes com hipersensibilidade à empagliflozina, a algum dos componentes da sua fórmula. Em pacientes com doenças hereditárias raras que podem ser incompatíveis com os excipientes da fórmula²².

Cuidados e Precauções: não deve ser usada em pacientes com DM1. Pacientes em uso de empagliflozina podem apresentar cetoacidose diabética. O risco de cetoacidose deve ser considerado no caso de sintomas não específicos como náusea, vômito, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade de respiração, confusão, cansaço anormal e sonolência. Deve ser usada com cautela em pacientes sob dieta com restrição de carboidratos, com doenças agudas, doenças pancreáticas sugerindo deficiência de insulina ou redução da dose de insulina, abuso de álcool e desidratação grave. Pacientes tratados com empagliflozina que apresentem dor ou sensibilidade, vermelhidão, inchaço na área genital ou do períneo, febre e mal-estar devem ser avaliados para fasciite necrosante. Recomenda-se a avaliação da função renal antes do início do tratamento e periodicamente durante o tratamento, ou seja, pelo menos anualmente. Pacientes com 75 anos de idade ou mais podem apresentar risco elevado de hipovolemia, portanto, deve ser prescrita com cautela a estes pacientes. Como medida de precaução, recomenda-se evitar o uso de durante a gravidez a menos que seja claramente necessário, assim como descontinuar a amamentação durante o tratamento²².

Eventos adversos: são classificados conforme as suas frequências, definidos como: reação muito comum ($\geq 1/10$), reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$) e desconhecida²².

- Reação muito comum ($\geq 1/10$): IC: hipovolemia.
- Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): IC: monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infecções genitais, hipoglicemia, constipação, prurido, reações alérgicas de pele (ex. rash, urticária), aumento dos lipídios séricos.
- Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): IC: cetoacidose, angioedema, micção aumentada, disúria, sede, aumento da creatinina sérica, taxa de filtração diminuída, aumento do hematócrito.
- Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): IC: fasciite necrosante do períneo.

5.1 Preço proposto para incorporação

O Quadro 6 apresenta o preço proposto pelo demandante, o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com ICMS 18% e o preço praticado nas últimas compras públicas, tanto pelo Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde, de acordo com o Sistema

Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), quanto pelas Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal, de acordo com o Banco de Preços em Saúde (BPS).

Quadro 6 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço proposto para incorporação pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG/BPS) ³
Jardiance® (empagliflozina) Apresentação de 10 mg em embalagem com 30 comprimidos	R\$ 82,50	R\$ 170,55	R\$ 132,60

¹Preço proposto pelo demandante referente a apresentação de 10 mg em embalagem com 30 comprimidos, sem impostos. ²Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Acesso em 23/10/2022. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>. ³ Acesso em 16/11/2022. <http://bps.saude.gov.br/>.

6 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

As evidências científicas apresentadas pelo demandante estão descritas a seguir. A pergunta de pesquisa foi construída para a busca e seleção de evidências conduzida pelo demandante, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 7**.

Quadro 7 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparador e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Adultos com IC crônica, FEVE > 40%, em classe NYHA II - III
Intervenção	Empagliflozina em adição ao tratamento padrão
Comparador	Tratamento padrão disponível no SUS, baseado em diuréticos, inibidores do sistema renina-angiotensina associados, betabloqueadores, antagonistas dos receptores mineralocorticoides, antiplaquetários, anticoagulantes, estatinas, e glicosídeos cardíacos, isolados ou em qualquer combinação.
Desfechos (Outcomes)	Mortalidade por qualquer causa, mortalidade cardiovascular, hospitalizações por insuficiência cardíaca (IC), outros desfechos cardiovasculares (CV), potenciais efeitos adversos do tratamento, qualidade de vida, piora da função renal.
Desenho de estudo	Ensaio Clínico Randomizado (ECR), Revisão Sistemática (RS).

Pergunta: O uso da empagliflozina é eficaz, seguro e custo-efetivo, em pacientes com ICFEp e ICFElr, FEVE>40%, classes funcionais NYHA II ou III, quando comparado ao tratamento padrão isolado?

Para responder à pergunta de interesse foram realizadas buscas eletrônicas até fevereiro de 2022 nas bases MEDLINE via PubMed, EMBASE®, e Cochrane CENTRAL. Não foram

utilizados limites de idioma ou temporais. Adicionalmente, foram conduzidas buscas manuais nas referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas. A estratégia de busca realizada pelo demandante para cada base de dados encontra-se no **Anexo 1**.

Os estudos incluídos pelo demandante atenderam às seguintes características: ECR, RS, resumos de congressos da área, ou registro ClinicalTrials.gov; pacientes adultos com diagnóstico de IC crônica e FEVE>40%; recebendo empagliflozina *versus* controle (placebo ou outro medicamento). Foram excluídos: revisões narrativas (não-sistêmáticas) da literatura; ECR com tempo de acompanhamento inferior a seis meses; estudos comparando empagliflozina com fármacos não disponíveis no SUS; estudos que incluíram pacientes com ICFEp ou com ICFEr, sem relatar separadamente os resultados em pacientes com ICFEp; estudos com combinações fixas onde o grupo controle não incluía parte desta combinação.

Na análise crítica do presente relatório, a PICO elaborada pelo demandante, assim como as estratégias de busca, foram consideradas adequadas. O demandante não inseriu comparadores em sua estratégia para que esta fosse mais sensível e menos específica, fato que foi considerado adequado, pois a busca deve ser abrangente, sensível e sistematizada, buscando encontrar todas as evidências disponíveis que atendam aos critérios de elegibilidade, reduzindo-se a possibilidade de viés de publicação. O demandante informou que as buscas na literatura foram realizadas até fevereiro de 2022. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais na busca, fato este considerado adequado, pois restrição quanto ao ano de publicação ou idiomas podem restringir estudos importantes.

6.1 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização de busca nas bases de dados, 1.859 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 72 citações para leitura na íntegra. Destas, uma publicação foi selecionada e incluída nesta revisão pelo demandante.

Com base na pergunta PICO estruturada e apresentada pelo demandante, a busca elaborada pelo demandante foi replicada pelos revisores utilizando as mesmas bases de dados e estratégias. Foram recuperados 2.503 artigos, sendo elegíveis 04, e no final um estudo foi incluído para análise. A **Figura 2** apresenta o fluxograma de seleção dos estudos recuperados e incluídos pelos revisores.

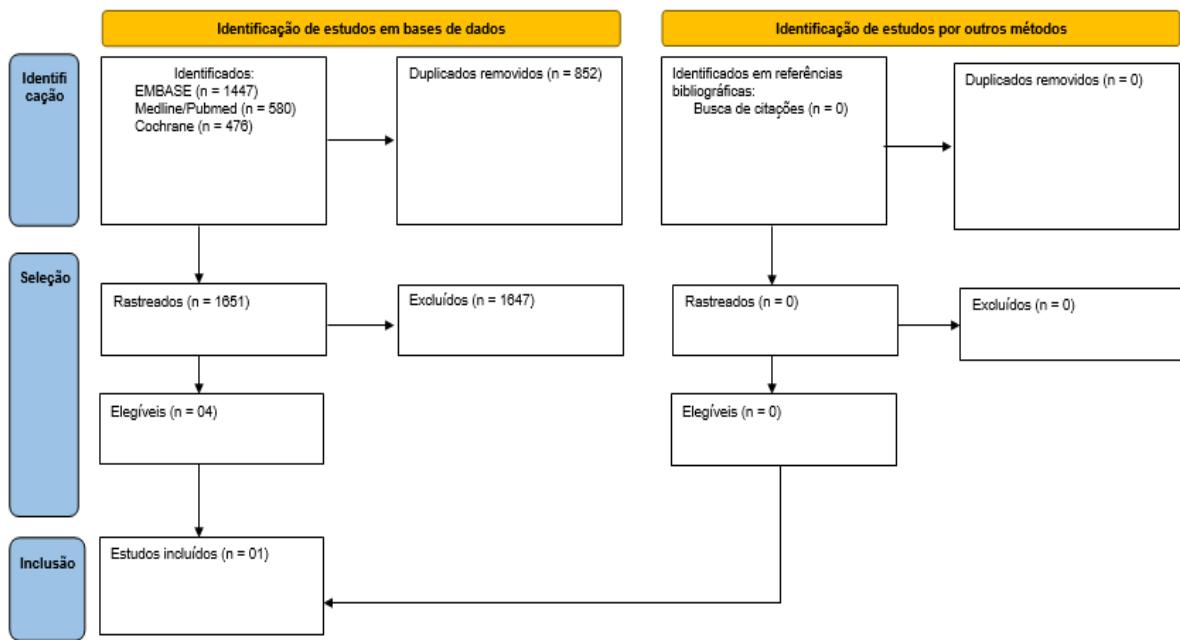


Figura 2 - Fluxograma de seleção dos estudos. Fonte: Elaborado pelos revisores.

6.2 Evidência clínica

Foi identificado e selecionado o estudo de **Anker et al., (2021)²³ (EMPEROR-Preserved)** cujo objetivo foi avaliar os efeitos da inibição de SGLT2 com empagliflozina em pacientes com IC e FEVE preservada. Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo. Foram incluídos participantes de ambos os sexos, com 18 anos de idade ou mais, com IC crônica, NYHA II-IV e FEVE>40%. O protocolo exigia que os pacientes apresentassem um nível de peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B (NT-proBNP) de mais de 300 pg por mililitro ou, para pacientes com fibrilação atrial na linha de base, um nível de NT-proBNP de mais de 900 pg por mililitro. Os pacientes elegíveis foram aleatoriamente designados em uma proporção de 1:1 e de forma duplo-cega para receber placebo ou empagliflozina, 10 mg por dia, além do tratamento padrão. Os pacientes poderiam receber, a critério médico e/ou com objetivo de tratar comorbidades (como hipertensão e doença arterial coronária), diuréticos, inibidores do sistema renina-angiotensina, betabloqueadores, antagonistas dos receptores mineralocorticoides, antiplaquetários, anticoagulantes, estatinas, digitálicos, entre outros. O desfecho primário considerado foi a morte cardiovascular ou hospitalização por IC, analisado o tempo ocorrido até o primeiro evento. Os desfechos secundários foram hospitalização por IC, redução da taxa de filtração glomerular (TFG), impacto em escore de qualidade de vida, morte por qualquer causa e incidência de diabetes.

Um total de 11.583 pacientes foram considerados elegíveis e 5.988 pacientes foram incluídos aleatoriamente designados para receber empagliflozina (2.997 pacientes) ou placebo (2.991 pacientes) em 622 centros localizados em 23 países. O tempo de acompanhamento mediano dos pacientes foi de 26,2 meses. A Tabela a seguir (**Tabela 1**) apresenta um resumo dos desfechos cardiovasculares primários e secundários.

Tabela 1 - Desfechos cardiovasculares primários e secundários.

Variável	Empagliflozina (N=2997)	Placebo (N=2991)	Taxa ou Diferença de Risco (IC 95%)	Valor P
	eventos por 100 pacientes-ano	eventos por 100 pacientes-ano		
Resultado composto primário — não. (%)	415 (13,8)	6.9	511 (17,1)	8,7
Hospitalização por insuficiência cardíaca	259 (8,6)	4,3	352 (11,8)	6,0
Morte cardiovascular	219 (7,3)	3,4	244 (8,2)	3,8
Resultados secundários especificados no procedimento de teste hierárquico				
Nº total de internações por insuficiência cardíaca	407	—	541	—
eGFR (CKD-EPI) mudança média de inclinação por ano - ml/min/1,73 m ² †	-1,25±0,11	—	-2,62±0,11	—
Outras análises pré-especificadas				
Alteração na pontuação do resumo clínico do KCCQ às 52 semanas ‡	4,51±0,31	—	3,18±0,31	—
Nº total de internações por qualquer causa	2566	—	2769	—
Resultado renal composto — não. (%)	108 (3,6)	2,1	112 (3,7)	2,2
Início de novo diabetes em pacientes com pré-diabetes — não. (%)	120 (12,0)	6,1	137 (14,0)	7,4
Morte por qualquer causa — não. (%)	422 (14,1)	6,6	427 (14,3)	6,7

* Todos os efeitos do tratamento são mostrados como taxas de risco, exceto a inclinação da mudança na eGFR e a pontuação clínica resumida do Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ). Para todas as razões de risco ou diferenças de tratamento sem valores de P, nenhum ajuste foi feito para comparações múltiplas, portanto, os intervalos não devem ser usados para inferir efeitos definitivos do tratamento.

† A inclinação da eGFR (Fórmula de Colaboração em Epidemiologia da Doença Renal Crônica [CKD-EPI]) é analisada com base nos dados do tratamento, usando um modelo de inclinação aleatória de interceção aleatória incluindo idade, eGFR basal e fração de ejeção ventricular esquerda basal como covariáveis lineares e sexo, região geográfica, estado inicial de diabetes e interações linha de base por tempo e tratamento por tempo como efeitos fixos; o modelo permite a variação aleatória da inclinação e do intercepto entre os pacientes.

‡ A alteração da linha de base na pontuação resumida clínica do KCCQ (as pontuações variam de 0 a 100, com pontuações mais altas indicando sintomas ou limitações físicas menos ou menos graves) foi analisada com um modelo misto para medidas repetidas, incluindo idade, eGFR inicial (baseada na fórmula CKD-EPI na creatinina) e fração de ejeção ventricular esquerda basal como covariáveis lineares e pontuação basal por consulta, consulta por tratamento, sexo, região geográfica, última consulta projetada com base nas datas de randomização e encerramento do estudo e status basal de diabetes como fixo efeitos. A análise é baseada em dados de tratamento. O número de pacientes com medições disponíveis para o KCCQ na semana 52 nos grupos empagliflozina e placebo é de 2.333 e 2.335, respectivamente.

Fonte: Anker *et al.*, (2021)²³

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Desfecho composto de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por IC

O desfecho primário (morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por IC) ocorreu em 415 pacientes (13,8%) no grupo empagliflozina e em 511 pacientes (17,1%) no grupo placebo (6,9 versus 8,7 eventos por 100 pacientes-anos; Hazard Ratio [HR] 0,79; IC 95%: 0,69 a 0,90; P<0,001), proporcionando uma redução de risco de 21% no grupo de pacientes que utilizou a empagliflozina, com diferença estatisticamente significativa (**Figura 3**).

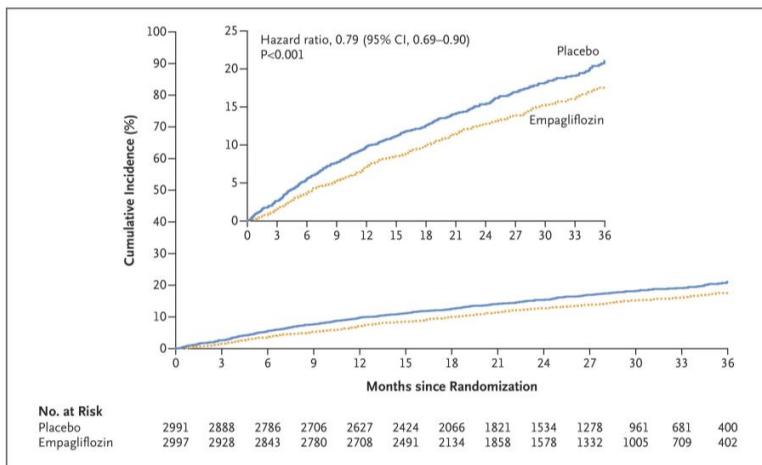


Figura 3 - Resultado primário, composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca. Fonte: Anker et al., (2021)²³.

Hospitalização por IC

A hospitalização por IC como determinante do evento primário ocorreu em 259 pacientes (8,6%) no grupo empagliflozina e em 352 pacientes (11,8%) no grupo placebo (HR 0,71; IC 95%, 0,60 a 0,83). O número total de hospitalizações por IC foi menor com empagliflozina do que com placebo, sendo 407 no grupo empagliflozina e 541 no grupo controle (HR 0,73; IC 95%, 0,61 a 0,88; P<0,001), proporcionando uma redução de risco de 27% no grupo de pacientes que utilizaram a empagliflozina, observando-se diferença estatisticamente significativa (Figura 4).

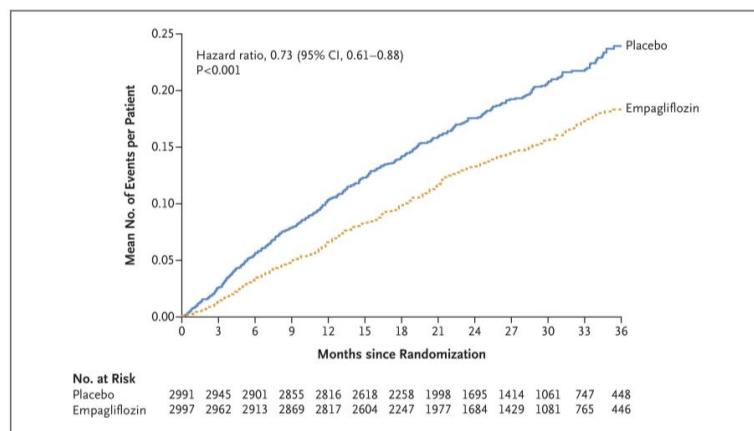


Figura 4 - Hospitalizações por insuficiência cardíaca. Fonte: Anker et al., (2021)²³.

Mortalidade por causas cardiovasculares

A morte por causas cardiovasculares ocorreu em 219 pacientes (7,3%) no grupo

empagliflozina e em 244 pacientes (8,2%) no grupo placebo (HR 0,91; IC 95%, 0,76 a 1,09), não sendo observadas diferenças estatisticamente significativas. A **Figura 5** apresenta os dados de incidência dos componentes individuais do desfecho primário no estudo EMPEROR-Preserved.

Painel A: Hospitalização por IC; Painel B: Mortalidade cardiovascular.

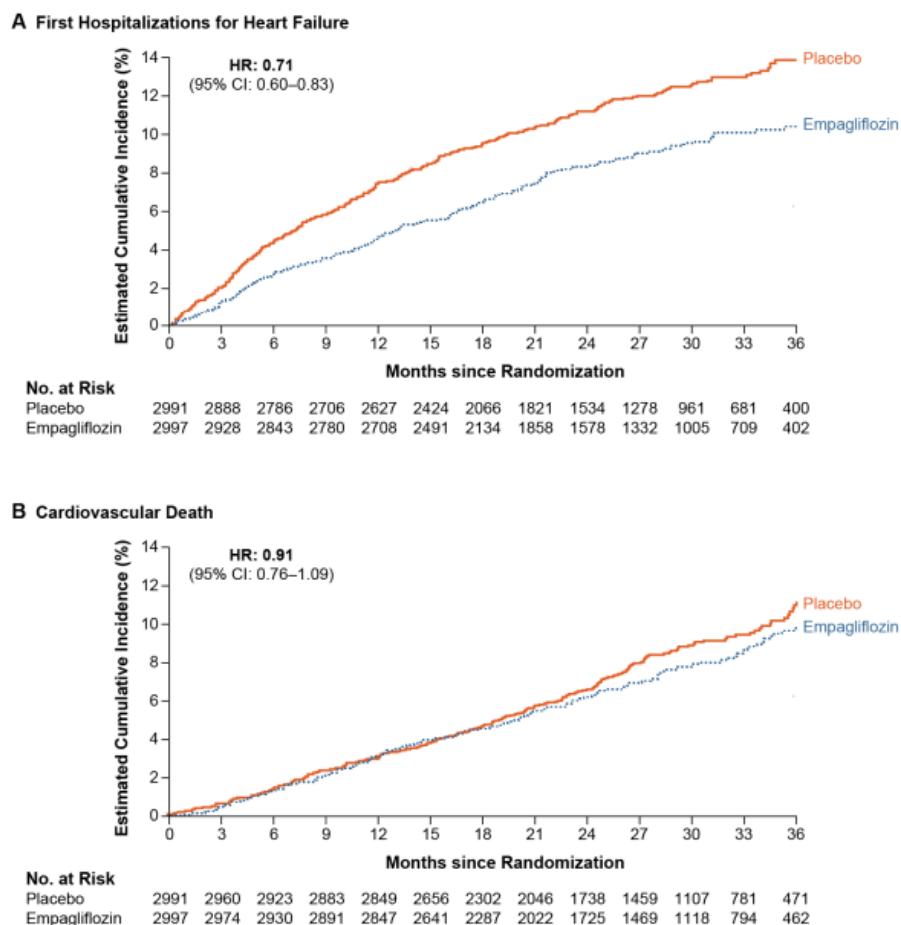


Figura 5 - Incidência dos componentes individuais do desfecho primário no estudo EMPEROR-Preserved. Painel A: Hospitalização por IC; Painel B: Mortalidade cardiovascular. Fonte: Anker et al., (2021)²³.

Redução da TFG

A taxa de declínio na filtração glomerular observada foi mais lenta no grupo empagliflozina do que no grupo placebo (-1,25 versus -2,62 ml por minuto por 1,73 m² por ano; P<0,001), sendo esta diferença estatisticamente significativa.

Morte por qualquer causa

Morte por qualquer causa ocorreu em 422 pacientes (14,1%) no grupo empagliflozina e 427 pacientes (14,3%) no grupo placebo (HR 1,00; IC 95%, 0,87 a 1,15), não alcançando

significância estatística.

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Segurança

Em relação à segurança, três pacientes (um no grupo empagliflozina e dois no grupo placebo) não receberam a empagliflozina e foram excluídos das análises de segurança. Eventos adversos graves ocorreram em 1.436 pacientes (47,9%) no grupo empagliflozina e em 1.543 pacientes (51,6%) no grupo placebo. Eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento ocorreram em 571 pacientes (19,1%) no grupo empagliflozina e em 551 pacientes (18,4%) no grupo placebo. Infecções não complicadas do trato genital e urinário e hipotensão foram mais comuns em pacientes tratados com empagliflozina. As taxas de eventos adversos são detalhadas na **Tabela 2**.

Tabela 2 - Eventos adversos no estudo EMPEROR-Preserved²³.

Evento Adverso	Empagliflozina (n=2.996) N (%)	Placebo (n=2.996) N (%)
Qualquer evento adverso	2.574 (85,9)	2.585 (86,5)
Evento adverso clinicamente relevante	1.436 (47,9)	1.543 (51,6)
Hipotensão	311 (10,4)	257 (8,6)
Hipotensão sintomática	197 (6,6)	156 (5,2)
Lesão renal aguda	363 (12,1)	384 (12,8)
Cetoacidose *	4 (0,1)	5 (0,2)
Lesão hepática	115 (3,8)	155 (5,2)
Hipoglicemia em pctes com DM	63 (4,3)	66 (4,5)
Hipoglicemia em pctes sem DM	10 (0,7)	12 (0,8)
Infecção urinária	297 (9,9)	243 (8,1)
Infecção urinária complicada	57 (1,9)	45 (1,5)
Infecção genital	67 (2,2)	22 (0,7)
Infecção genital complicada	8 (0,3)	8 (0,3)
Fratura	134 (4,5)	126 (4,2)
Amputação	16 (0,5)	23 (0,8)

Fonte: Anker *et al.*, (2021)²³.

6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando-se a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)¹. Os desfechos foram obtidos do estudo de Anker *et al.*, (2021)²³.

O estudo apresentou esquema de randomização permutada em blocos e com cegamento adequados (duplo-cego); análise dos desfechos por comitê independente de forma cega; análises dos desfechos realizadas de acordo com o princípio de intenção de tratar, em que se pôde recuperar as informações de todos os pacientes submetidos à randomização até o final do período de tratamento planejado. As perdas de seguimento foram mínimas e não houve relato seletivo de desfecho e o tamanho da amostra propiciou poder estatístico adequado para testar a hipótese referente aos desfechos. A qualidade da evidência foi considerada como alta, moderada ou baixa para os desfechos de eficácia (**Tabela 3**) e alta para os desfechos de segurança (**Tabela 4**). Os revisores refizeram a análise GRADE e concordaram com a análise realizada pelo demandante.

¹ Gopalakrishna, Gowri, et al. "Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable." *Journal of clinical epidemiology* 67.7 (2014): 760-768.

Tabela 3 - Perfil geral de evidências com base nas recomendações GRADE, considerando-se os desfechos de eficácia.

Nº de estudos	Delineamento	Risco deviés	Qualidade da evidência Inconsistência	Evidência indireta Imprecisão	Outras considerações	Nº de pacientes		Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)	Certeza	Importância
						Empagliflozina	Placebo				
Desfecho primário (morte CV ou hospitalização por IC)											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	415/2.997 (13.8%)	511/2.991 (17.1%)	HR 0.79 (0.69 para 0.90)	33 menos por 1.000 (de 50 menos para 16 menos)	⊕⊕⊕ Alta
Hospitalização por IC											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	259/2.997 (8.6%)	352/2.991 (11.8%)	HR 0.71 (0.60 para 0.83)	33 menos por 1.000 (de 45 menos para 19 menos)	⊕⊕⊕ Alta
Hospitalização total por IC											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	407/2.997 (13,5%)	541/2.991 (18,1%)	HR 0,73 (0,61 para 0,88).	45 menos por 1.000 (de 66 menos para 20 menos)	⊕⊕⊕ Alta
Morte cardiovascular											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^{a,b}	nenhum	219/2.997 (7.3%)	244/2.991 (8.2%)	HR 0.91 (0.76 para 1.09)	7 menos por 1.000 (de 19 menos para 7 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada
Morte por qualquer causa											

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^{a,b}	nenhum	422/2.997 (14.1%)	427/2.991 (14.3%)	HR 1.00 (0.87 para 1.15)	0 menos por 1.000 (de 17 menos para 20 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Inclinação da mudança anual de TFG												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^c	não grave	nenhum	1.25	2.62	HR 1,36 mais alto (1,06 mais alto para 1,66 mais alto)		⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Mudança no escore KCCQ												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^{a,b}	nenhum	4.51	3.18	HR 1.32 mais alto (0.45 mais alto para 2.19 mais alto)		⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Desfecho renal composto (terapia dialítica, transplante renal, ou redução significativa e sustentada da TFG)												
1	ensaios clínicos randomizado	não grave	não grave	não grave	muito grave ^{a,b}	nenhum	108/2.997 (3.6%)	112/2.991 1(3.7%)	HR 0.95 (0.73 para 1.24)	2 menos por 1.000 (de 10 menos para 9 mais)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Novo diagnóstico de DM em pre-diabéticos												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	120/2.997 (4.0%)	137/2.991 (4.6%)	HR 0.84 (0.65 para 1.07)	7 menos por 1.000 (de 16 menos para 3 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

Tabela 4 - Perfil geral de evidências com base nas recomendações GRADE, considerando-se os desfechos de segurança.

Nº de estudos	Delineamento	Risco de viés	Inconsistência	Qualidade da evidência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Nº de pacientes		Certeza	Importância
								Empagliflozina	Placebo		
Qualquer evento adverso											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	2.574/2.996 (85.9%)	2.585/2.989 (86.5%)	⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Evento adverso grave											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	1.436/2.996 (47.9%)	1.543/2.989 (51.6%)	⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Hipotensão sintomática											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	197/2.996 (6.6%)	156/2.989 (5.2%)	⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Lesão renal aguda											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	363/2.996 (12.1%)	384/2.989 (12.8%)	⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Cetoacidose											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	4/2.996 (0.1%)	5/2.989 (0.2%)	⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Hipoglicemia requerendo atendimento											

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	73/2.996 (2.4%)	78/2.989 (2.6%)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Infecção urinária										
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	297/2.996 (9.9%)	243/2.989 (8.1%)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Infecção urinária complicada										
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	57/2.996 (1.9%)	45/2.989 (1.5%)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

6.4. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A adição de empagliflozina ao tratamento padrão para pacientes adultos com ICFEp e ICFElr reduziu o risco combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por IC em pacientes com IC e fração de ejeção preservada, independente da presença ou ausência de diabetes, no número total de internações por IC e na taxa de declínio da filtração glomerular. Quanto aos desfechos de segurança, não houve diferenças significativas entre o grupo intervenção e comparador com alta qualidade de evidência.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou um estudo de custo-efetividade baseado em modelagem (coorte simulada de Markov) para comparar os custos e as consequências em saúde da utilização de tratamentos-padrão com ou sem a adição de empagliflozina (10 mg) em adultos com ICFEp e ICFElr. A perspectiva utilizada foi a do SUS, em um horizonte temporal de toda a vida (*lifetime*).

Como mencionado, a intervenção no modelo foi a adição de empagliflozina ao tratamento padrão, e o comparador (estratégia de referência), o tratamento padrão para ICFEp e ICFElr atualmente disponível no SUS, que inclui diuréticos (tiazídicos, os de alça para tratamento da congestão, ou o uso de espironolactona quando indicado), inibidores da ECA, beta-bloqueadores e antagonistas dos receptores da angiotensina II.

Foi aplicada taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, com a exploração de diferentes taxas na análise de sensibilidade. No **Quadro 8** a seguir, são apresentadas as características gerais da análise econômica apresentada, assim como as avaliações dos pareceristas.

Quadro 8 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade (custo-utilidade)	Adequado

Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	<p>Na análise de custo-utilidade: Empagliflozina + IECA/ARA II +/- betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides [tratamento padrão no SUS] - (Intervenção) versus Tratamento padrão atualmente disponível no SUS (IECA/ARA II +/- betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides) - [comparador].</p>	Adequado - a análise de custo-utilidade é adequada para avaliar se a adição de empagliflozina ao tratamento padrão é custo-efetiva.
População em estudo e subgrupos	Pacientes adultos (≥ 18 anos) com IC (classe funcional NYHA de II e III), fração de ejeção preservada ou levemente reduzida e em tratamento com terapia padrão (IECA/ARA II +/- betabloqueadores, diuréticos e antagonista de mineralocorticoides)	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	- Anos de vida ganhos ajustados pela qualidade (QALY) Utilidades pelos quartis do KCCQ-TSS (qualidade de vida relacionada à IC), onde pontuações mais altas representam melhor status de saúde.	Adequado para a condição em análise
Horizonte temporal	Por toda a vida (<i>lifetime</i>)	Adequado
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e desfechos	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Medidas da efetividade	- Anos de vida ganhos ajustados pela qualidade (QALY) - Hospitalizações evitadas - Segurança (medida indireta)	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	- Quartis do instrumento KCCQ-TSS (qualidade de vida relacionada à IC)	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos de tratamento com empagliflozina, em comparação com tratamento padrão para ICFEp e ICFElr, Não foram incluídos custos indiretos	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais	Adequado
Método de modelagem	Modelo de Markov, com base na transição de pacientes entre vários estados de saúde, em ciclos mensais, baseado nos níveis do score de gravidade clínica do instrumento KCCQ (qualidade de vida relacionada à IC)	Adequado
Pressupostos do modelo	- Comorbidades não-relatadas no estudo EMPEROR-Preserved não foram modeladas; - As equações de hospitalização por IC consideram apenas eventos de hospitalização por IC não-fatais; - Pacientes com dispositivos implantáveis (cardiodesfibrilador ou resincronizador) recebem o implante antes da entrada no modelo;	Adequado

	<ul style="list-style-type: none"> - Custo de morte não-cardiovascular é presumido como zero no caso base; - O custo de efeitos colaterais leves de empagliflozina, como poliúria e desidratação relativa, não foi incorporado; - Os cálculos baseados nas análises do ECR são extrapolados além do horizonte temporal do ECR durante a modelagem. 	
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Determinístico e probabilístico	Adequado

O desfecho de efetividade principal do modelo foi de anos de vida ganhos ajustados pela qualidade (QALY), tendo como desfecho adicional, as hospitalizações evitadas. Para os custos, foram utilizados somente os custos diretos de tratamento e de eventos adversos com empagliflozina e com o tratamento padrão para ICFEp e ICFEl.

O demandante desenvolveu um modelo de Markov no *software Microsoft Excel*, considerando a progressão e gravidade da doença, com base na transição de pacientes entre cinco estados de saúde, em ciclos mensais. Com exceção do estado absorutivo, os outros quatro estados de saúde foram definidos com base nos quartis do escore de gravidade clínica do KCCQ, no caso-base, segundo estudo de Anker e colaboradores (2021). Uma análise de cenário, em que os estados de saúde são baseados na classe funcional NYHA, também foi realizada. Em cada ciclo do modelo, os estados de saúde foram atualizados, tendo a variável tempo como preditora, empregando equações que estimaram a taxa de hospitalizações por IC, morte cardiovascular e morte por qualquer causa. Adicionalmente, durante os ciclos, o modelo computou eventos adversos de interesse, e o seu impacto nos escores de utilidade, podendo diminuir o seu valor na dependência de ocorrência e tempo de duração dos mesmos. Para a definição dos valores de utilidade associados a cada estado de saúde o demandante empregou os valores de utilidade baseados no questionário da EuroQoL (EQ 5D-5L), mapeado (adaptado) para três níveis (EQ-5D-3L), para manter conformidade com outros modelos que realizaram análises semelhantes, inclusive o modelo utilizado pelo *National Institute for Health and Care Excellence* do Reino Unido. A estrutura esquemática do modelo se encontra na **Figura 6**.

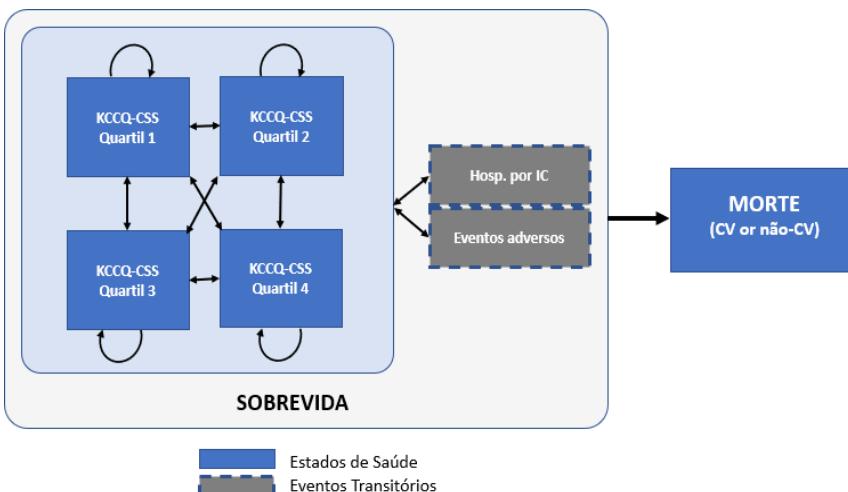


Figura 6 - Estrutura esquemática do modelo de custo-efetividade empregado. Legenda: CV: cardiovascular; Hosp. por IC: hospitalização por insuficiência cardíaca; KCCQ-CSS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – escore clínico sumário. Fonte: Dossiê do demandante.

Para a definição das curvas de sobrevida para mortalidade por qualquer causa, foi realizada extrapolação dos dados do estudo EMPEROR-Preserved, baseada em modelo paramétrico de sobrevida, utilizando múltiplas distribuições (exponencial, Weibull, log-normal, log-logística, Gompertz e gama). A decisão a respeito da mais adequada foi realizada com base em análise visual, critérios de “*goodness-of-fit*” incluindo critérios de informação de Akaike (AIC) e o critério de informação Bayesiano (BIC), além da avaliação de plausibilidade clínica. Segundo o demandante, não há evidência robusta disponível que mostra curva de sobrevida, baseada em modelo de risco proporcional, desse modo, o modelo Weibull foi o escolhido, sendo incluídos preditores adicionais de mortalidade, com base no estudo EMPEROR-Preserved, destacando que o tratamento em si não tem efeito significativo na curva de mortalidade. Por outro lado, o demandante argumenta que as variáveis fibrilação/flutter atrial, status de DM, TFG, idade, sexo, raça, região geográfica, quartil basal do KCCQ, NT-proBNP, IC prévia, IMC, tempo até o diagnóstico de IC, classe NYHA, frequência cardíaca basal, EQ-5D basal, ressincronização cardíaca e medicação prévia para IC se comportaram como preditores para mortalidade (refletindo parâmetros de sobrevida do modelo). Com relação à mortalidade cardiovascular, foi realizado processo análogo para a mortalidade por qualquer causa.

A probabilidade de transição entre os estados de saúde (quartis de escore do KCCQ utilizados na análise) e conforme o estudo EMPEROR-Preserved, variou ao longo de três períodos de tempo (1 a 3 meses; 4 a 8 meses e além de 9 meses, **Tabela 5**).

Tabela 5 - Probabilidades de transição entre os estados de transição (quartis de escore KCCQ).

(De -> Para)	Transição de quartil KCCQ			Empagliflozina			Controle		
	1-3	4-8	9+	Meses de tratamento	1-3	4-8	9+		
1 -> 1	0,814	0,912	0,926	0,828	0,913	0,926			
1 -> 2	0,158	0,076	0,063	0,138	0,072	0,060			
1 -> 3	0,023	0,010	0,011	0,033	0,011	0,010			
1 -> 4	0,005	0,002	0,000	0,001	0,004	0,004			
2 -> 1	0,067	0,063	0,064	0,090	0,064	0,056			
2 -> 2	0,731	0,840	0,847	0,742	0,848	0,867			
2 -> 3	0,165	0,081	0,085	0,140	0,077	0,066			
2 -> 4	0,037	0,016	0,004	0,028	0,011	0,011			
3 -> 1	0,017	0,005	0,003	0,010	0,005	0,011			
3 -> 2	0,091	0,077	0,078	0,093	0,076	0,074			
3 -> 3	0,723	0,838	0,842	0,735	0,848	0,845			
3 -> 4	0,169	0,080	0,077	0,162	0,071	0,070			
4 -> 1	0,005	0,003	0,000	0,001	0,004	0,001			
4 -> 2	0,010	0,009	0,006	0,016	0,008	0,008			
4 -> 3	0,085	0,058	0,052	0,090	0,053	0,056			
4 -> 4	0,900	0,930	0,942	0,893	0,935	0,935			

Fonte: Dossiê do demandante.

No grupo submetido ao tratamento com empagliflozina, o modelo considerou a dose utilizada em 10mg/dia. Além disso, o modelo considerou os custos dos demais medicamentos utilizados no tratamento de pacientes com ICFEp e ICFElr, seguindo as proporções e as doses médias encontradas no EMPEROR-Preserved, conforme descrito na **Tabela 6**.

Tabela 6 - Uso de medicamentos no modelo, extraída do estudo EMPEROR-Preserved.

Classe de medicamento	Percentual da população em uso
Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)	40,2%
Bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA)	38,7%
Antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM)	37%
Beta-bloqueadores	86%
Ivabradina	1%

OBS: para adequar à realidade brasileira, foi presumido que todos os pacientes em uso de ARM fizeram uso de espironolactona. **Fonte:** Dossiê do demandante.

Para os custos relacionados a medicamentos, a fonte foi a tabela publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em março de 2022. Na análise caso-base, foi utilizado o preço de Preço Fábrica (PF) com 18% de ICMS. Como análise de cenário alternativo, foi utilizado o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) sem incidência de impostos (**Tabela 7**).

Tabela 7 - Custos de fármacos no tratamento padrão.

Fármaco	Custo mensal (PF 18%)	Custo mensal (PMVG 0%)	Preço com base no BPS
Ivabradina	R\$ 191,90	R\$ 120,17	5 mg - R\$ 1,86/comp 10 mg - R\$ 2,08/comp
Captopril	R\$ 55,94	R\$ 36,00	25 mg - R\$ 0,0354/comp
Enalapril	R\$ 50,83	R\$ 32,71	5 mg – R\$ 0,0531/comp 10 mg – R\$ 0,0342/comp 20 mg - R\$ 0,0491/comp
Lisinopril	R\$ 69,52	R\$ 44,73	5 mg – R\$ 0,5635/comp 10 mg – R\$ 0,3369/comp 20 mg - R\$ 1,19/comp
Ramipril	R\$ 180,25	R\$ 115,99	2,5 mg – R\$ 1,4191/comp 5 mg – R\$ 1,5559/comp 10 mg - R\$ 1,5389/comp
Bisoprolol	R\$ 49,69	R\$ 31,97	1,25 mg – R\$ 0,5543/comp 2,5 mg – R\$ 0,2863/comp 5 mg - R\$ 0,66/comp 10 mg – R\$ 0,4989/comp
Carvedilol	R\$ 181,72	R\$ 116,93	3,125 mg – R\$ 0,0865/comp 6,25 mg – R\$ 0,0875/comp 12,5 mg - R\$ 0,1035/comp 25 mg – R\$ 0,1519/comp
Metroprolol	R\$ 51,72	R\$ 33,28	25 mg – R\$ 0,2716/comp 50 mg – R\$ 0,6385/comp 100 mg – R\$ 1,0306/comp
Nebivolol	R\$ 131,20	R\$ 82,15	5 mg – R\$ 0,5865
Candesartana	R\$ 103,38	R\$ 66,52	4 mg – sem informação 8 mg – R\$ 1,9826/comp 16 mg – R\$ 2,4593/comp 32 mg – R\$ 1,8701/comp
Valsartana	R\$ 53,29	R\$ 34,29	40 mg – R\$ 3,60/comp 80 mg – R\$ 0,7071/comp 160 mg – R\$ 0,8651/comp 320 mg – R\$ 1,1394/comp
Losartana	R\$ 84,74	R\$ 54,53	12,5 mg – sem informação 25 mg – R\$ 0,6958 50 mg – R\$ 0,0611 100 mg – R\$ 0,3001/comp
Espironolactona	R\$ 17,92	R\$ 11,53	25 mg – sem informação 50 mg – 0,47/comp 100 mg – 0,6156/comp

Fonte: CMED, 2022 (Dossiê do demandante). BPS= Banco de Preços em Saúde (inserido pelos pareceristas).

Os custos de eventos adversos, relacionados ao tratamento da IC e que requereram atendimento hospitalar foram definidos por meio do levantamento no SIH/SUS do DATASUS dos valores médios pagos por AIH durante o ano de 2021 para o evento correspondente, buscando pelo código do CID-10. Em caso de múltiplos códigos CID correspondentes ao evento, foi calculada média ponderada pelo número de AIH aprovadas (**Tabela 8**). No caso de eventos adversos com atendimento ambulatorial, foi pressuposto o custo referente a uma consulta médica em atenção especializada do SIGTAP, submetida ao fator de correção de 2,8, conforme proposto em publicação do Ministério da Saúde²⁴.

Tabela 8 - Custos de eventos agudos com hospitalização no modelo.

Evento / procedimento	Custo
Hospitalização por insuficiência cardíaca	R\$ 1.973,85
Cetoacidose diabética	R\$ 863,62
Hipovolemia	R\$ 224,42
Infarto agudo do miocárdio	R\$ 4.039,79
Outras doenças isquêmicas do coração	R\$ 4.779,84
Lesão hepática	R\$ 4.807,37
Lesão renal aguda	R\$ 3.483,52
Hipotensão	R\$ 857,26
Fratura óssea	R\$ 847,40
Acidente vascular cerebral	R\$ 1.536,70

Fonte: DATASUS, 2021 (Demandante).

Os custos de eventos adversos foram computados no modelo de acordo com as taxas de ocorrência dos mesmos, observadas no estudo EMPEROR-Preserved, considerando-se a probabilidade de internação hospitalar presumida com base em critérios clínicos, ou seja pelo julgamento médico. Os percentuais são semelhantes aos utilizados no modelo submetido ao NICE para ICFer²⁵, conforme demonstrado na **Tabela 9**. Também foram computados custos relacionados a consultas ambulatoriais periódicas (em média 6 consultas por paciente/ano), referentes à consulta médica em atenção especializada do SIGTAP, submetida ao fator de correção de 2,8.

Tabela 9 - Distribuição de eventos hospitalares e ambulatoriais.

Evento	Custo ambulatorial	Custo hospitalar	*Percentual de internação hospitalar
Infecção urinária	R\$ 28,00	-	0%
Infecção genital	R\$ 28,00	-	0%

Lesão renal aguda	-	R\$ 3.483,52	100%
Lesão hepática	R\$ 28,00	R\$ 4.807,37	50%
Depleção de volume	R\$ 28,00	-	0%
Hipotensão	R\$ 28,00	-	0%
Evento hipoglicêmico	R\$ 28,00	R\$ 863,62	50%
Fratura óssea	-	R\$ 847,40	100%
Hipercalemia	R\$ 28,00	-	0%
Tosse	R\$ 28,00	-	0%
Tontura	R\$ 28,00	-	0%
Cetoacidose	R\$ 28,00	R\$ 863,62	50%

Fonte: Dossiê do demandante (*Extraído do estudo Emperor- Preserved).

A utilidade base em cada estado de saúde foi retirada das medidas realizadas no estudo EMPEROR-Preserved, baseadas na escala EQ-5D (5 níveis), dos pacientes brasileiros participantes do estudo e ajustadas para o país com base nos valores de referência para a população brasileira²⁵. No caso das hospitalizações por IC, a *disutility* é aplicada ao longo de 12 meses, e, no caso dos demais eventos adversos, ao longo de 1 mês. As *disutilities* por cada evento adverso foram obtidas de análises de dados do estudo EMPEROR-Preserved ou de outras publicações. Os dados resultantes se encontram na **Tabela 10**.

Tabela 10 - Medidas de utilidade no modelo.

Parâmetro	Utilidade média	Erro-padrão	Fonte
Quartis de escore KCCQ			
Quartil 1	0,6020	0,0037	
Quartil 2	0,6742	0,0037	
Quartil 3	0,7538	0,0040	EMPEROR-Preserved (pacientes brasileiros)
Quartil 4	0,8302	0,0043	
Disutility por eventos adversos			
Hospitalização por IC	-0,3115	0,074	
Lesão hepática	-0,035	0,014	
Infecção urinária	-0,025	0,012	
Lesão renal aguda	-0,008	0,009	EMPEROR-preserved (pacientes brasileiros)
Depleção de volume	-0,017	0,012	
Fratura óssea	-0,113	0,022	
Hipotensão	-0,025	0,000	Sullivan 2006 ²⁶
Infecção genital	-0,038	0,008	Sullivan 2016 ²⁷

Evento hipoglicêmico	-0,002	0,001	Pollard 2017 ²⁸ Peasgood 2016 ²⁹
Cetoacidose	-0,009	0,010	Pollard 2017 ²⁸ Peasgood 2016 ⁶⁵

Legenda: KCCQ = *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; IC = insuficiência cardíaca.

O demandante realizou análises de sensibilidade determinística e probabilística, com variação de parâmetros de custos, efetividade e utilidade, como se segue:

- Taxa de desconto, entre 0% e 10%;
- Efetividade, variação do impacto da empagliflozina na mortalidade e eventos cardiovasculares, entre zero e os valores do caso base, e utilizando diferentes distribuições. Exclusão do efeito de descontinuação do tratamento ao longo do seguimento;
- Utilidade, variação dentro dos intervalos de confiança, tanto das utilidades dos estados de saúde, como dos valores de *disutility* associados aos eventos adversos;
- Custos, variação em ± 20% dos custos do tratamento, de eventos agudos e mortalidade.

Resultados

O tratamento com empagliflozina resultou em ganho de 4,57 QALY, representando adicional de 0,095 QALY em relação ao tratamento padrão e 6,44 anos de vida ganhos, correspondentes a um adicional de 0,062 em relação ao tratamento padrão. O número absoluto de hospitalizações por IC *lifetime* foi de 61,3/100 em pacientes usando empagliflozina, e de 68,7/100 em pacientes usando o tratamento padrão, representando um NNT de 14 para HIC. Os custos totais ao longo do seguimento foram de R\$ 21.349,00 no grupo empagliflozina e R\$ 18.058,00 no tratamento padrão, resultando em RCEIs de R\$ 34.532,00 por QALY e R\$ 44.785,00 por HIC prevenida (**Tabela 11**).

Tabela 11 - Resultados da análise de custo-efetividade (utilidade) e respectivas RCEI (RCU), para hospitalização evitada e QALY, respectivamente.

Intervenção	Custo total(R\$)	Hosp.por IC	QALY	RCEI (hosp. evitada)	RCEI (QALY)
Empagliflozina	R\$ 21.349,00	0,613	4,57		
Tratamento Padrão	R\$ 18.058,00	0,687	4,48		
Incremental	R\$ 3.291,00	-0,073	0,095	R\$ 44.785,00	R\$ 34.532,00

Legenda: Hosp=hospitalização; QALY= ano de vida ajustado pela qualidade; RCEI = razão de custo-efetividade incremental. **Fonte:** Dossiê do demandante

Salienta-se que como o demandante apresenta o preço da empagliflozina sem considerar a incidência de impostos, os valores podem variar com acréscimos de 18% a aproximadamente 30% (ICMS + Cofins), desse modo a RCEI por hospitalização evitada pode ir de R\$ 52.846,30 a R\$ 58.220,50, enquanto que a RCEI por QALY pode variar de R\$ 40.747,76 a R\$ 44.891,60. Sem a aplicação da taxa de desconto, foi observada uma sobrevida global de 8,31 anos com empagliflozina, e 8,21 anos com o tratamento padrão. Outro aspecto a destacar é que o demandante utilizou como fonte de informação para custos de medicamentos o CMED, ao invés do Banco de Preços em Saúde (BPS), e isso pode subestimar a RCEI. Os desfechos clínicos e de custos se encontram descritos em maiores detalhes na **Tabela 12**.

Tabela 12 - Distribuição de desfechos clínicos por grupo de tratamento com respectivos valores incrementais.

Resultado	Empagliflozina	Tratamento Padrão	Incremental
Taxas de eventos (por 100 pacientes-ano)			
Hospitalização por IC	7,38	8,37	-0,99
Morte CV	5,12	5,37	-0,25
Morte não-CV	6,80	6,69	0,11
Eventos adversos			
Infecção urinária	5,01	4,53	0,48
Infecção genital	0,76	0,39	0,37
Lesão renal aguda	7,08	7,26	-0,18
Lesão hepática	2,49	2,84	-0,35
Hipovolemia	6,03	5,38	0,65
Hipotensão	5,30	4,80	0,50
Evento hipoglicêmico	1,36	1,41	-0,05
Fratura óssea	2,36	2,30	0,06
Tempo em tratamento (não-descontado), anos de vida e QALYs (descontados) por paciente			
Tempo recebendo empagliflozina	3,81	NSA	
Total de anos de vida	6,44	6,38	0,06
KCCQ 1º quartil	1,23	1,30	-0,07
KCCQ 2º quartil	1,46	1,52	-0,06
KCCQ 3º quartil	1,55	1,51	0,05
KCCQ 4º quartil	2,20	2,05	0,15
Total de QALYs	4,57	4,48	0,095
KCCQ 1º quartil	0,74	0,78	-0,044
KCCQ 2º quartil	0,98	1,03	-0,043
KCCQ 3º quartil	1,17	1,13	0,037
KCCQ 4º quartil	1,83	1,70	0,125

Fonte: Dossiê do demandante

No cenário alternativo onde o modelo não considera a taxa de descontinuação de empagliflozina, o ganho de QALY com empagliflozina foi de 0,176 QALY em relação ao tratamento padrão, com número absoluto de hospitalizações por IC *lifetime* de 52,4/100 pacientes usando empagliflozina, e de 68,7/100 pacientes usando o tratamento padrão, representando um NNT de 6 para HIC. Os RCEI resultantes no cenário são de R\$ 35.945,00 por QALY, e R\$ 38.897,00 por HIC prevenida (**Tabela 13**).

Tabela 13 - Resultados do cenário alternativo, sem taxa de descontinuação de empagliflozina.

Intervenção	Custo total (R\$)	Hosp.por IC	QALY	RCEI (hosp.evitada)	RCEI (QALY)
Empagliflozina	R\$ 24.383,00	0,524	4,65		
Tratamento Padrão	R\$ 18.058,00	0,687	4,48		
Incremental	R\$ 6.325,00	-0,163	0,176	R\$ 35.945,00	R\$ 38.897,00

Legenda: Hosp = hospitalização; QALY = ano de vida ajustado para qualidade; RCEI = razão de custo-efetividade incremental.

Como descrito anteriormente, o demandante apresentou o preço da empagliflozina sem considerar a incidência de impostos, os valores podem variar com acréscimos de 18% a aproximadamente 30% (ICMS + Cofins), desse modo a RCEI por hospitalização evitada pode ir de R\$ 42.415,10 a R\$ 46.728,50, enquanto que a RCEI por QALY pode variar de R\$ 45.898,46 a R\$ 50.566,10. Como destacado anteriormente o não uso do BPS como fonte para o custo de medicamento, pode refletir em subestimativa nos valores de RCEI.

Os resultados da análise de sensibilidade determinística podem ser visualizados na **Figura 7**, e refletem o que seria esperado, ou seja, houve pouca variação dos resultados na maioria dos valores alternativos de parâmetros analisados. O parâmetro de maior relevância foi o custo dos medicamentos. Outros parâmetros relevantes incluíram o impacto da empagliflozina no risco de HIC e a magnitude da *disutility* por HIC.

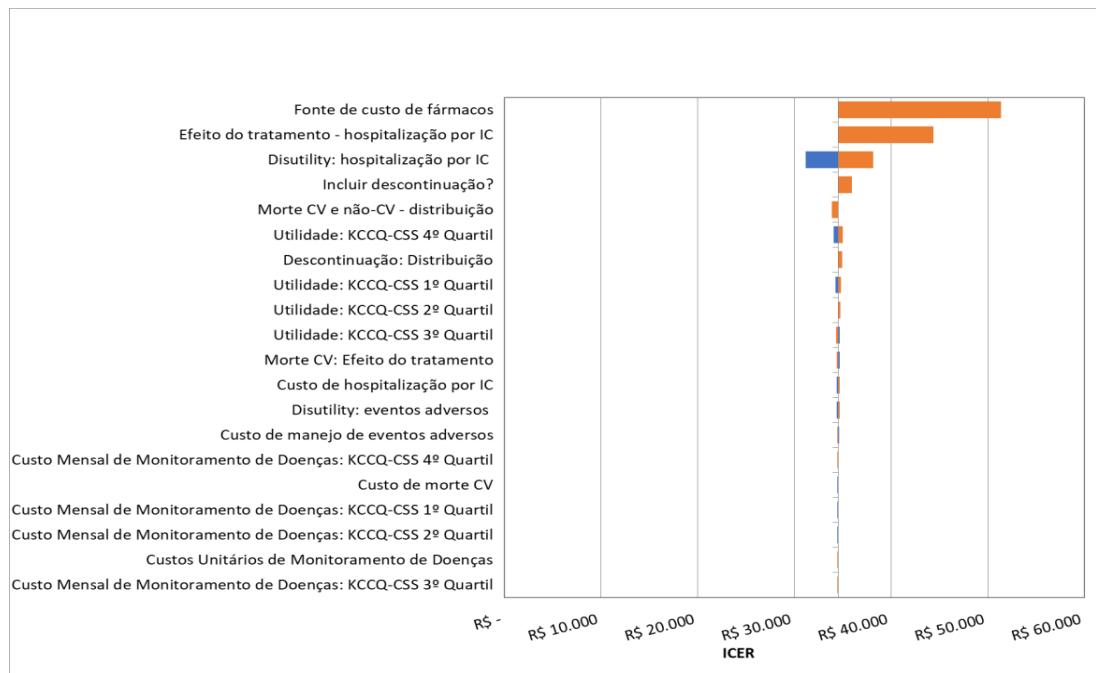


Figura 7 - Diagrama de tornado referente à análise de sensibilidade determinística. Fonte: dossiê do demandante.

Na análise de sensibilidade probabilística, a RCEI média foi R\$ 33.079,54 por QALY. O

diagrama de dispersão (**Figura 8**) das 1.000 simulações, mostra que 73% das simulações no quadrante superior direito do plano de custo-efetividade, referente a um custo mais alto e efetividade mais alta da empagliflozina sobre o tratamento padrão. Destes, 91% das iterações produziram RCEI abaixo de R\$ 122.064,00. Segundo o demandante, tal valor corresponde a 3 vezes o PIB per capita brasileiro (valor de 2021).

Figura 8 - Diagrama de dispersão referente à análise de sensibilidade probabilística. Fonte: Dossiê do demandante.

A curva de aceitabilidade (**Figura 9**) mostra que a empagliflozina atinge 50% de probabilidade de ser custo-efetiva a partir de um limiar de disposição-a-pagar de R\$ 32.957,00 e tem 69% de probabilidade de ser custo-efetiva com limiar de disposição-a-pagar de R\$ 122.064,00.

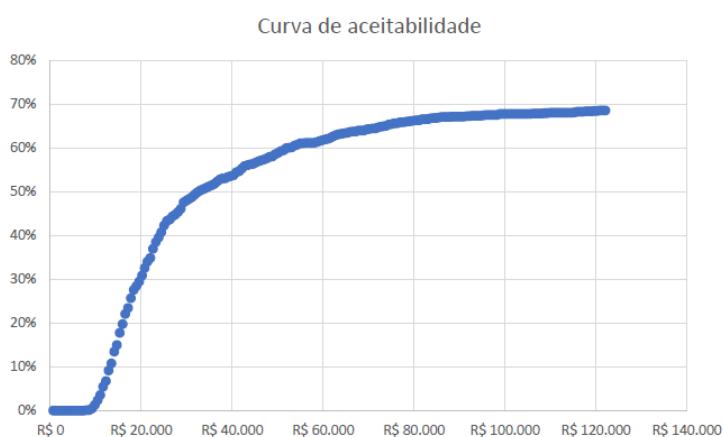


Figura 9 - Curva de aceitabilidade para RCEI da empagliflozina em relação ao comparador. Fonte: Dossiê do demandante.

Importante aqui destacar que a simulação de curva de aceitabilidade, mostra ser custoefetiva com probabilidade de 50% a partir do limiar de R\$ 32.957,00, com variação possível de +18% (R\$ 38.889,26) a +30% (R\$ 42.844,10), considerando-se a incidência de tributos. Tal limiar, mesmo com majoração dos valores, está próximo do valor de R\$ 40.000,00. Por outro lado, a curva mostra uma probabilidade maior (69%) desse limiar ser de R\$ 122.064,00, podendo atingir a mesma proporção de aumento de +18% a 30% com acréscimo de tributos, ou seja, mais de 3 vezes o limiar de R\$ 40.000,00.

7.2. Análise de impacto orçamentário

O demandante realizou uma análise de impacto orçamentário estimando os recursos necessários na hipótese de incorporação da tecnologia proposta ao SUS, em um horizonte de tempo de 5 anos. O padrão de uso e impacto nos desfechos de saúde foram baseados no estudo EMPEROR-Preserved, e em dados de literatura sobre a população brasileira, atendimentos no SUS, e a morbimortalidade por ICFEp e ICFElr.

População alvo

Com base em pacientes acometidos por ICFEp e ICFElr, bem como a população incluída no estudo EMPEROR-Preserved, o demandante considerou que a população-alvo foi composta por brasileiros com idade entre 18 e 90 anos, com ICFEp e ICFElr, em classe funcional NYHA II e III.

A estimativa do IBGE é de que a população brasileira entre 18 e 90 anos é de 160,9 milhões em 2022, chegando a 168,3 milhões em 2027. Nesses indivíduos, estimou-se prevalência inicial de IC com base em dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) conduzida pelo IBGE em 2013, que quantificou em 1,1% a prevalência de IC, sem estratificação da FEVE.

A partir dessa prevalência inicial, com base em dados epidemiológicos^{30,31}, e de forma a manter este relatório consistente com outras submissões recentes à Conitec relacionadas à IC^{32,33}, estimou-se aumento anual de 2,12% na prevalência da doença. Para estimar a proporção de pacientes com FEVE preservada e FE levemente reduzida, dentre o total de pacientes com IC, utilizou-se o percentual de 44,9%, com base em dados do registro *Global Congestive Heart Failure*³⁴.

O demandante inseriu no modelo um percentual de pacientes potencialmente com subdiagnóstico, com base em opinião de especialistas, com 91 cardiologistas e 30 clínicos

gerais, com representatividade nacional e vasta experiência clínica (mais de 70% possuíam de 16 a 25 anos de profissão) por meio do preenchimento de um questionário online. Os médicos reportaram uma diferença significativa entre as taxas de diagnóstico quanto aos tipos de IC, sendo estimada a taxa de diagnóstico de ICFEr em 67% e de ICFEp em 27%. Diante do exposto, na **Tabela 14** são apresentados os parâmetros do modelo de impacto orçamentário.

Tabela 14 – Parâmetros do caso-base da análise de impacto orçamentário.

Parâmetro	Valor	Fonte
População com 18-90 anos (1º ano)	160,9 milhões	IBGE
Prevalência de IC (1º ano)	1,1%	PNS 2013
Aumento anual da prevalência	2,12%	30-33
Diagnosticados	27%	Painel de Especialistas
Fração de ejeção > 40%	44,9%	35
NYHA II – III	65%	32, 36

Legenda: IBGE = Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; IC = insuficiência cardíaca; PNS = pesquisa nacional de saúde; NYHA = New York Heart Association. **Fonte:** Dossiê do demandante

A seguir na **Figura 10**, pode ser visualizado um fluxograma, demonstrando o racional para a definição dos pacientes elegíveis à empagliflozina.

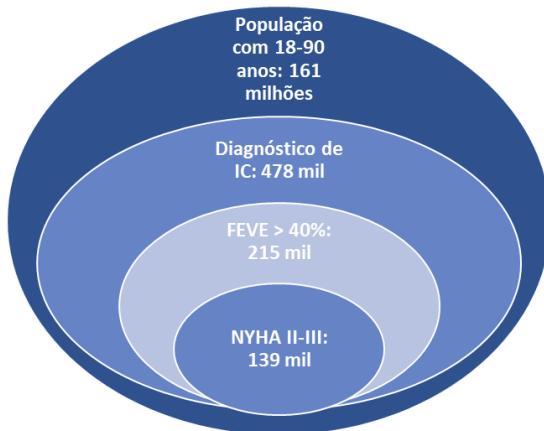


Figura 10 - Funil de pacientes elegíveis para tratamento. Fonte: Dossiê do demandante.

Com relação à difusão da tecnologia, o demandante utilizou os mesmos percentuais de participação do mercado estimados em relatório recente da Conitec relacionado à IC³³, com 10% de adoção da empagliflozina no primeiro ano, e aumento absoluto de 10% ao ano, atingindo 50% no quinto ano.

Como cenários alternativos, o demandante empregou dados no Instituto do Coração (InCor) de São Paulo (ainda não publicados), onde estimou-se que 40% dos pacientes com ICFEP sejam diagnosticados, sendo esse valor usado na análise de cenário mais flexível, enquanto o valor de 20% de diagnóstico foi usado em cenário mais conservador.

Em outro cenário alternativo, o demandante considerou a estimativa da população elegível com base nos dados do DATASUS (SIA, SIH com CID-I50), sendo contabilizados 63.808 pacientes com IC em 2020. Utilizando a mesma proporção do caso-base, de 44,9% de pacientes com FEVE > 40%, e um pressuposto de que 100% dos pacientes encontrados seriam classe NYHA II ou III. Para estimar a progressão dessa demanda para os anos subsequentes, foi utilizada a curva estimada de crescimento populacional brasileiro disponibilizada pelo IBGE, considerando também o aumento estimado de prevalência de 2,12%, utilizado nos outros cenários. A população elegível resultante nesse cenário alternativo se encontra descrita na **Tabela 15**.

Tabela 14 - População elegível estimada por demanda aferida.

	2022	2023	2024	2025	2026
População elegível	29.677	29.879	30.072	30.258	30.436

Fonte: Dossiê do demandante

Cenários alternativos mais e menos conservadores de taxa de adoção, foram também considerados, conforme pode ser observado na **Tabela 16** a seguir.

Tabela 15 - Taxas de adoção de empagliflozina estimadas para o caso-base e cenários alternativos.

	2022	2023	2024	2025	2026
Caso-base	10%	20%	30%	40%	50%
Cenário mais conservador	7%	10%	14%	19%	25%
Cenário menos conservador	15%	25%	37,5%	50%	65%

Fonte: Dossiê do demandante

Resultados

Os resultados da análise de impacto orçamentário, apresentados pelo demandante podem ser conferidos nas tabelas a seguir, de acordo com os cenários de adoção do uso da empagliflozina no SUS.

Tabela 16 - Componentes dos custos no cenário de referência com tratamento padrão isolado.

	2022	2023	2024	2025	2026
Custo de fármacos	269.334.508,00	277.856.500,00	286.497.344,00	295.185.538,00	304.009.019,00
Custo de morte ou hospitalização	28.354.254,00	29.251.408,00	30.161.075,00	31.075.727,00	32.004.621,00
Custo de outros eventos	45.937.523,00	47.391.029,00	48.864.805,00	50.346.658,00	51.851.586,00
Custo de manejo da doença	31.173.173,00	32.159.521,00	33.159.625,00	34.165.209,00	35.186.452,00
Custo total	374.799.457,00	386.658.457,00	398.682.849,00	410.773.133,00	423.051.678,00

Componentes dos custos no cenário alternativo com empagliflozina

	2022	2023	2024	2025	2026
Custo de fármacos	282.830.276,00	305.702.072,00	329.564.624,00	354.349.965,00	380.175.180,00
Custo de morte ou hospitalização	27.758.827,00	28.022.875,00	28.260.967,00	28.465.420,00	28.644.205,00
Custo de outros eventos	45.553.913,00	46.599.534,00	47.640.642,00	48.664.943,00	49.686.605,00
Custo de manejo da doença	31.180.312,00	32.174.251,00	33.182.407,00	34.196.507,00	35.226.743,00
Custo total	387.323.328,00	412.498.731,00	438.648.640,00	465.676.835,00	493.732.734,00

Fonte: Dossiê do demandante (com modificação no formato)

Como pode ser observado, os custos totais no tratamento padrão são menores em cada um dos anos do que com o uso da empagliflozina adicionada. Salienta-se que esses cálculos apresentados não consideram os tributos que incidiriam sobre a tecnologia, portanto eles podem ser superiores de 18% a 30%. É importante alertar também que, como os custos de medicamentos foram apresentados pelo demandante com base na base CMED ao invés do BPS, os resultados podem apresentar discrepâncias. A seguir (**Tabelas 18 e 19**) são apresentados os valores incrementais entre o cenário referência (tratamento padrão) e o cenário alternativo (com a adição de empagliflozina).

Tabela 17 - Componentes dos custos incrementais por parâmetro avaliado, considerando a adição de empagliflozina.

Incremental	2022	2023	2024	2025	2026
Custo de fármacos	13.495.768,00	27.845.572,00	43.067.281,00	59.164.427,00	76.166.161,00 *
Custo de morte ou hospitalização	-595.427,00	-1.228.534,00	-1.900.108,00	-2.610.307,00	-3.360.416,00
Custo de outros eventos	-383.610,00	-791.495,00	-1.224.163,00	-1.681.716,00	-2.164.981,00
Custo de manejo da doença	7.139,00	14.730,00	22.782,00	31.298,00	40.292,00
Custo total	12.523.870,00	25.840.274,00	39.965.791,00	54.903.702,00	70.681.056,00

Fonte: Dossiê do demandante

Nota-se que os custos incrementais com a adição da empagliflozina variam de R\$ 13.495.768,00 no primeiro ano, a R\$ 76.166.161,00 no quinto ano, no entanto, ao subtrair os custos de outras variáveis que teriam redução com o uso da tecnologia, representando potencial economia de recursos, esses incrementos variam de R\$ 12.523.870,00 no primeiro ano, a R\$ 70.681.056,00 no quinto ano.

Tabela 18 - Custos por grupo de tratamento e incrementais

	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Tratamento padrão	374.799.457,00	386.658.457,00	398.682.849,00	410.773.133,00	423.051.678,00	1.993.965.575,00
Empagliflozina	387.323.328,00	412.498.731,00	438.648.640,00	465.676.835,00	493.732.734,00	2.197.880.268,00
Incremental	12.523.870,00	25.840.274,00	39.965.791,00	54.903.702,00	70.681.056,00	203.914.693,00

Fonte: Dossiê do demandante

Resultados de outros cenários alternativos

O demandante apresentou inicialmente cenários de adoção mais lenta ou mais acelerada da empagliflozina, gerando variação na taxa de adoção em cada ano (**Tabelas 20 e 21**), sendo que o impacto orçamentário em 5 anos variou de R\$ 101.727.335,00 a R\$ 261.558.387,00. Adicionalmente, cenários com variação das taxas de diagnóstico de ICFEp foram cogitados, variando entre 20% em um cenário mais conservador, até 40% em um cenário mais avançado (**Tabelas 22 e 23**), com os resultados do impacto incremental entre R\$ 151.047.921,00 e R\$ 302.095.842,00. No cenário alternativo baseado em demanda aferida (**Tabela 24**), com dados do DATASUS, o impacto orçamentário foi de R\$ 2.665.319,00 no primeiro ano de incorporação, chegando a R\$ 13.667.428,00 no quinto ano, e totalizando R\$ 40.672.050,00 em 5 anos.

Tabela 19 - Custos por grupo de tratamento e incrementais, R\$ – Cenário de participação de mercado mais conservadora.

	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Tratamento padrão	374.799.457,00	386.658.457,00	398.682.849,00	410.773.133,00	423.051.678,00	1.993.965.575,00

Empagliflozina	383.566.167,00	399.578.594,00	417.333.552,00	436.852.391,00	458.392.206,00	2.095.722.910,00
Incremental	8.766.709,00	12.920.137,00	18.650.702,00	26.079.258,00	35.340.528,00	101.757.335,00

Fonte: Dossiê do demandante

Importante salientar, como já exposto anteriormente, como o demandante considerou o valor da empagliflozina sem incidência de tributos e dessa maneira o impacto orçamentário incremental total (5 anos) no cenário apresentado, pode variar de R\$ 120.073.655,30 (+18%) a R\$ 132.284.535,50 (30%).

Tabela 20 - Custos por grupo de tratamento e incrementais, R\$ – Cenário de participação de mercado menos conservadora.

	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Tratamento padrão	374.799.457,00	386.658.457,00	398.682.849,00	410.773.133,00	423.051.678,00	1.993.965.575,00
Empagliflozina	393.585.263,00	418.958.800,00	448.640.088,00	479.402.760,00	514.937.051,00	2.255.523.962,00
Incremental	18.785.805,00	32.300.342,00	49.957.239,00	68.629.627,00	91.885.373,00	261.558.387,00

Fonte: Dossiê do demandante

Usando o mesmo argumento para os cálculos com incidência de impostos o IO incremental total em 5 anos pode variar de R\$ 308.638.896,66 (+18%) a R\$ 340.025.903,10 (+30%).

Tabela 21 - Custos por grupo de tratamento e incrementais, R\$ – Cenário de taxa de diagnóstico mais baixa.

	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Tratamento padrão	277.629.228,00	286.413.672,00	295.320.629,00	304.276.395,00	313.371.613,00	1.477.011.537,00

Empagliflozina	286.906.169,00	305.554.616,00	324.924.919,00	344.945.804,00	365.727.951,00	1.628.059.458,00
Incremental	9.276.941,00	19.140.944,00	29.604.290,00	40.669.409,00	52.356.338,00	151.047.921,00

Fonte: Dossiê do demandante

No cenário anterior, o IO incremental em 5 anos, com incidência de tributos pode variar de R\$ 178.236.546,78 (+18%) até R\$ 196.362.297,30 (+30%).

Tabela 22 - Custos por grupo de tratamento e incrementais, R\$ – Cenário de taxa de diagnóstico mais alta.

	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Tratamento padrão	555.258.455,00	572.827.344,00	590.641.258,00	608.552.790,00	626.743.226,00	2.954.023.074,00
Empagliflozina	573.812.337,00	611.109.231,00	649.849.838,00	689.891.607,00	731.455.902,00	3.256.118.916,00
Incremental	18.553.882,00	38.281.887,00	59.208.579,00	81.338.817,00	104.712.676,00	302.095.842,00

Fonte: Dossiê do demandante

Neste cenário, para o IO incremental ao final de 5 anos e com a incidência de tributação, os valores podem subir para R\$ 356.473.093,56 (+18%) até R\$ 392.724.594,60 (+30%).

Tabela 23 - Custos por grupo de tratamento e incrementais, R\$ – Cenário de estimativa de população por demanda aferida.

	2022	2023	2024	2025	2026	Total
Tratamento padrão	79.764.493,00	80.307.420,00	80.826.156,00	81.326.079,00	81.804.499,00	404.028.647,00
Empagliflozina	82.429.812,00	85.674.342,00	88.928.540,00	92.196.076,00	95.471.927,00	444.700.697,00
Incremental	2.665.319,00	5.366.922,00	8.102.383,00	10.869.997,00	13.667.428,00	40.672.050,00

Fonte: Dossiê do demandante

Finalmente, no cenário baseado em estimativa populacional por demanda aferida, o IO incremental em 5 anos, incidindo tributos, pode variar a mais de R\$ 47.993.019,00 (+18%) até R\$ 52.873.665,00 (+30%).

Há que se destacar que o demandante não apresentou análise de sensibilidade formal para os resultados de impacto orçamentário, no entanto, os vários cenários alternativos apresentados podem ser consideradas análises de sensibilidade univariadas, por capturarem bem as possibilidades de variação diante do exposto para custos, população elegível, características da doença e dados epidemiológicos considerados.

O demandante, argumenta como limitações da AIO que para a estimativa da população-alvo do modelo, foi necessário usar dados da literatura internacional, e dados indiretos da literatura nacional, tendo em vista a indisponibilidade de dados nacionais diretos para popular todos os parâmetros. Adicionalmente, o modelo não considerou a descontinuação do tratamento, nem as doses de medicamentos em uso de maneira apropriadamente tituladas. Com relação ao início do tratamento, foi assumido que todos os pacientes elegíveis começavam ao ao início de cada ano. Assim, consideraram que são “vícios” (bias) conservadores, que podem superestimar a magnitude do impacto orçamentário da incorporação de empagliflozina ao SUS para o tratamento de pacientes com ICEFp e ICEFlr (FE>40%), NYHA II e III.

8 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foi realizada busca sobre a recomendação da utilização da empagliflozina para o tratamento de pacientes adultos, com IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) e levemente reduzida (FEVE>40%) e classes funcionais NYHA II e III, adicional ao tratamento padrão. As recomendações para a mesma situação clínica descrita pelo demandante e suas restrições, para cada agência, estão listadas abaixo:

- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Inglaterra:** A recomendação de uso em ICC com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida está em andamento³⁷.
- **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - Canadá:** não há informação disponível³⁸.
- **The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) – Austrália:** não há informação disponível³⁹.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada e levemente reduzida (FEVE > 40%) e classes funcionais NYHA II e III. A busca foi realizada em novembro de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (i) ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies Interventional Studies | **Cardiac Failure** | Phase 3, 4.
- (ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (**Cardiac failure**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4, inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, identificou-se uma tecnologia para a indicação clínica (**Quadro 9**).

Quadro 9 - Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com IC com fração de ejeção preservada e levemente reduzida (FEVE > 40%) e classes funcionais NYHA II e III

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para IC com fração de ejeção preservada e levemente reduzida (FEVE > 40%) e classes funcionais NYHA II e III
Finerenona	Antagonista de receptor mineralocorticoide	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa, FDA e EMA Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov.

Atualizado em: 31 de outubro de 2022.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration.

^aRecrutando

A finerenona é um antagonista de receptor mineralocorticoide. Sua eficácia e segurança no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca com FEVE ≥ 40% estão sendo avaliadas em um estudo clínico de fase 3. No estudo são admitidos pacientes a partir de 40 anos de idade e classes funcionais NYHA II a IV, em uso de antidiurético a pelo menos 30 dias antes da randomização (1).

A previsão de conclusão do estudo é setembro de 2024. O medicamento tem registro no FDA (2021), e na EMA (2022) para pacientes com doença renal crônica e diabetes tipo 2, indicado para retardar o declínio sustentado da Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe).

Cabe informar que a tirzepatida está sendo desenvolvida para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada e classes funcionais NYHA II a IV, mas que são obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). A previsão de conclusão do estudo é novembro de 2023 (2).

PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública de número 36/2022, durante o período de 13/09/2022 a 23/09/2022, e duas pessoas se inscreveram. Os inscritos não deram seguimento ao processo preparatório.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ICFEp e ICFElr é uma patologia altamente prevalente, com grande impacto na qualidade de vida, morbidade e na mortalidade dos pacientes, e que gera custos significativos para o sistema de saúde, sendo que as modalidades terapêuticas (tratamento padrão) atualmente disponíveis no SUS tem demonstração limitada de benefício significativo em desfechos clínicos.

A empagliflozina, molécula pertencente à classe iSGLT2, com apresentação em comprimido para administração por via oral uma vez ao dia, sem necessidade de titulação de dose, demonstrou relevantes efeitos metabólicos, cardiovasculares e renais, trazendo benefício na evolução da ICFEp e da ICFElr, interferindo positivamente na história natural da doença e diminuindo eventos relacionados com a progressão do quadro, como internações por IC. No estudo EMPEROR-Preserved, o acréscimo de empagliflozina ao tratamento padrão resultou em redução de risco de morte cardiovascular ou HIC em 21%, redução de risco de HIC em 27%, além de benefício na qualidade de vida dos pacientes, proteção renal, reduzindo a piora e instalação de nefropatias. A empagliflozina apresenta bom perfil de tolerabilidade e segurança, com risco de eventos adversos semelhantes ao tratamento padrão, sem prejudicar a adesão ao tratamento.

Na análise econômica, observamos que o uso de empagliflozina resulta em aumento da efetividade do tratamento, com ganhos em QALY e redução de hospitalizações *versus* tratamento padrão isolado. O impacto orçamentário incremental é proporcional ao tamanho da

população potencialmente beneficiada pelo tratamento e variou de R\$ 12,5 milhões no primeiro ano a R\$ 70,7 milhões, ao final de cinco anos, sem incidência de tributos, que podem aumentar os valores em aproximadamente 18% a 30%.

Importante pontuar que a empagliflozina é a única medicação aprovada pela ANVISA para o tratamento dos pacientes adultos com IC, independentemente da FEVE para reduzir o risco de morte cardiovascular e hospitalizações por IC e para retardar a perda da função renal, tanto que foi nominalmente indicada em diretriz clínica brasileira para o manejo de paciente com ICFEp e ICFElr.

Considerando que não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) que contemple o manejo do paciente com ICFEp e ICFElr no SUS, há uma necessidade médica não atendida. Assim, tendo em vista a eficácia e a segurança apresentadas pela empagliflozina, o ganho de QALY e hospitalizações prevenidas, há robusta base clínico-farmacológica para que a empagliflozina passe a fazer parte do arsenal terapêutico de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e levemente reduzida (FEVE>40%) e classes funcionais NYHA II e III no âmbito do SUS.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 12ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 29 de novembro de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de empagliflozina para o tratamento de pacientes adultos, com IC com fração de ejeção preservada e levemente reduzida (FEVE > 40%) e classes funcionais NYHA II e III, adicional ao tratamento padrão, sendo consideradas incertezas quanto a aspectos da avaliação econômica e impacto orçamentário.

12. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 99/2022 foi realizada entre os dias 23/12/2022 e 11/01/2023. Foram recebidas 422 contribuições, sendo 128 pelo Formulário para contribuições técnico-científicas e 294 pelo Formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O Formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: as evidências clínicas, a avaliação econômica, o impacto orçamentário, a recomendação inicial da Conitec, e outros aspectos além dos citados.

O Formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: a recomendação inicial da Conitec, a experiência prévia com o medicamento/procedimento em análise e a experiência prévia com outros medicamentos/procedimentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições; b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>).

12.1 Contribuições técnico-científicas

12.1.1 Perfil dos participantes

As contribuições técnico-científicas foram de pessoas físicas (n=115; 89,84%), predominando profissional de saúde (n=95; 82,61%), e 13 de pessoas jurídicas (10,16%). Mais informações sobre o tipo de contribuição podem ser observadas na Tabela 25.

Tabela 25 – Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 99/2022 de acordo com a origem.

Tipo de contribuição	N	%
Pessoa Física	115	89,84
Paciente	7	6,09
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	6	5,21
Profissional de saúde	95	82,61
Interessado no tema	7	6,09
Pessoa Jurídica	13	10,16

Empresa	2	15,38
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1	7,69
Organização da Sociedade Civil	10	76,93
Total	128	100

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta pública, houve predominância de indivíduos do sexo feminino (55%), de cor branca (82%), faixa etária de 40 a 59 anos (46%) e da região Sul (55%) (Tabela 26). A maioria dos participantes ficou sabendo desta consulta pública por meio de amigos, colegas ou profissionais de trabalho (n=46; 36%), seguido de redes sociais (n=29; 23%), Associação/entidade de classe (n=17; 13%), e-mail (n=17; 13%), site da Conitec (n=15; 12%), Diário Oficial da União (n=3; 2%) ou por outro meio (n=1; 1%).

Tabela 26 – Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 99/2022 de acordo com a origem.

	Tipo de Contribuição	N	%
Sexo	Feminino	71	55
	Masculino	57	45
Cor ou Etnia	Amarelo	0	0
	Branco	105	82
	Indígena	0	0
	Pardo	22	17
	Preto	1	1
Faixa etária	Menor 18	1	1
	18 a 24	2	2
	25 a 39	41	34
	40 a 59	56	46
	60 ou mais	22	18
Regiões brasileiras	Norte	24	19
	Nordeste	22	17
	Sul	70	55
	Sudeste	11	9
	Centro-oeste	0	0
	País estrangeiro	0	0

12.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas

Todos os comentários foram lidos em sua integralidade e considerados nesta análise. Os principais temas dentro de cada bloco (comentários gerais, evidências clínicas, avaliação econômica e impacto orçamentário) são apresentados a seguir.

Comentários gerais

Neste bloco foram realizados diversos comentários em relação a eficácia da empagliflozina baseada no estudo selecionado e apresentado neste relatório (Anker *et al.*, (2021)²³, proporcionando efeitos positivos de acordo com a indicação proposta.

De fato, esse ensaio clínico randomizado atendeu aos critérios de elegibilidade sendo multicêntrico, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo, mostrando redução no desfecho primário morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por IC, no número total de hospitalizações por IC, assim como a taxa de declínio na filtração glomerular no grupo empagliflozina comparado ao grupo. A qualidade da evidência foi considerada alta, moderada ou baixa para os desfechos de eficácia e alta para todos os desfechos de segurança avaliados de acordo com a ferramenta GRADE.

Outro fato mencionado em alguns comentários foi o acesso ao medicamento por meio de sua incorporação no SUS, sendo disponibilizado de forma gratuita pelo SUS aqueles que necessitam.

Seguem alguns comentários:

“Existem evidências científicas suficientes demonstrando sua eficácia e redução de morbimortalidade neste grupo de pacientes”.
(Profissional de saúde)

“O medicamento muda totalmente o desfecho da doença”. (Profissional de saúde)

“A empagliflozina é uma medicação com efeitos positivos comprovados nos pacientes com insuficiência cardíaca tanto de FE reduzida quanto preservada, com redução de eventos clínicos maiores”. (Profissional de saúde)

“Enquanto profissional médica cardiologista, visto que dispomos de pouquíssimas moléculas com eficácia adequada para o tratamento de ICFEp e ICFEl sintomática, será um grande avanço para o tratamento e melhora da qualidade de vida de pacientes portadores desta patologia que dependem do SUS”. (Profissional de saúde)

“A incorporação da Empagliflozina ao SUS, levando em consideração todos os seus benefícios demonstrados em estudos traria um grande ganho para os pacientes que não podem comprar a medicação”.
(Profissional de saúde)

Evidências clínicas

De modo geral, neste bloco foram feitos comentários acerca dos benefícios clínicos da empagliflozina, semelhante aos apresentados nos comentários gerais. Os resultados relatados no estudo selecionado foram corroborados pelas observações na prática clínica dos profissionais de saúde e pelas experiências dos pacientes com o medicamento. As contribuições versam que as evidências clínicas apresentadas são robustas e consistentes com

o perfil de eficácia e segurança do medicamento em todas as populações de pacientes estudadas e os benefícios evidenciados são compatíveis com os vistos na prática clínica diária.

Não houve contribuição adicional em relação à evidência científica.

Avaliação econômica

Neste bloco foram recebidos comentários referentes a dificuldades de aquisição do medicamento pelos pacientes devido ao elevado custo e também, redução de hospitalização e desfechos (ex. diminuição de eventos cardiovasculares) proporcionando economia com o tratamento desta doença para o SUS. Houve relatos que o medicamento compromete uma parte significativa da renda do paciente, e caso o mesmo seja ofertado pelo SUS traria melhores condições de cuidado com a saúde. Não houve contribuição adicional em relação à avaliação econômica.

Seguem alguns exemplos:

"Um paciente que interna por evento cardiovascular traz um encargo financeiro muito grande para o sistema de saúde. Trabalhar na prevenção desses eventos certamente trará diminuição de encargos financeiros para o sistema terciário". (Profissional de saúde)

"Ao reduzir mortalidade e mortalidade traz economicidade". (Profissional de saúde)

"Diminui o gasto do SUS com complicações do DM2". (Profissional de saúde)

"se há diminuição de eventos cardiovasculares já gera muita economia, pois o custo de tratamento e intervenções cardíacas é alto, além do adoecimento e afastamento laboral desses pacientes". (Profissional de saúde)

Impacto orçamentário

A maior parte das contribuições mencionou o alto custo do medicamento, o que o torna inacessível à população de baixa renda, além da economia de recursos considerando-se o benefício clínico em prevenção de complicações. Não houve contribuição adicional em relação ao impacto orçamentário.

Foram recebidos 21 comentários, conforme exemplos a seguir:

"O impacto orçamentário é compatível com o impacto esperado pelos desfechos clínicos prevenidos pela intervenção. A IC é uma das principais causas de hospitalização clínica nesta população e tem um impacto significativo na qualidade de vida desta população". (Profissional de saúde)

“Provavelmente haverá benefício orçamentário com redução de internações hospitalares”. (Profissional de saúde)

“O impacto orçamentário pode ter um aumento de custo com a aquisição da medicação, entretanto quando pensamos na redução de hospitalização e consequentemente os custos de uma hospitalização, teremos um impacto orçamentário muito positivo”. (Profissional de saúde)

“O impacto será minimizado ao meu ver na diminuição de alterações relacionadas à insuficiência cardíaca”. (Profissional de saúde)

Contribuições além dos aspectos citados

Foram recebidos poucos comentários neste bloco que reforçaram os aspectos de evidência clínica já mencionados. Não houve contribuição adicional em relação a outros aspectos.

Anexos

Adicionalmente às informações mencionadas anteriormente, foram enviados 21 anexos, sendo cartas de posicionamento e artigos científicos.

Todas as instituições se posicionaram a favor da incorporação da empagliflozina para a indicação proposta, sendo: ABRAF (Associação Brasileira de Apoio à Família com Hipertensão Pulmonar e Doenças Correlatas), Sociedades Brasileiras de Pediatria (SBP) e de Imunizações (SBIIm), Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e Coalizão Vozes do Advocacy, com sede na Associação Botucatuense de Assistência ao Diabético.

A ABRAF (Associação Brasileira de Apoio à Família com Hipertensão Pulmonar e Doenças Correlatas) enviou documento discordando da recomendação preliminar da Conitec e reforçando que se trata de uma doença que afeta a vida de toda a família do doente e que traz impactos sociais, econômicos e previdenciários ao país. A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) por meio do seu Departamento de Insuficiência Cardíaca encaminhou documento trazendo considerações em relação à diferença entre ICFEp e a insuficiência cardíaca com ICFEr, em diversos aspectos, incluindo fisiopatologia, causas, incidência, evolução, causa de morte e resposta ao tratamento. Por fim, enfatiza a importância da incorporação da empagliflozina no SUS, para pacientes com ICFEp.

A Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda., demandante da tecnologia, encaminhou anexo reforçando que há uma grande necessidade médica não atendida e a eficácia e a segurança apresentadas pela empagliflozina, adicionadas ao ganho de QALY e a prevenção de hospitalizações, geram uma “robusta base clínico-farmacológica para que

empagliflozina passe a fazer parte do arsenal terapêutico de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e levemente reduzida (FEVE>40%) e classes funcionais NYHA II e III no âmbito do SUS”.

A Coalizão Vozes do Advocacy com sede na Associação Botucatuense de Assistência ao Diabético, que representa 24 organizações de pacientes com diabetes, enviou documento posicionando-se favorável à incorporação da empagliflozina para a indicação proposta devido os resultados dos estudos apresentados e de acordo com os dados do relatório da própria Conitec, reorçando que as evidências científicas indicaram que o uso da empagliflozina, em conjunto com o tratamento para IC padrão, reduz a morte por causas cardiovasculares, as hospitalizações decorrentes de IC, benefícios na qualidade de vida dos pacientes e proteção renal.

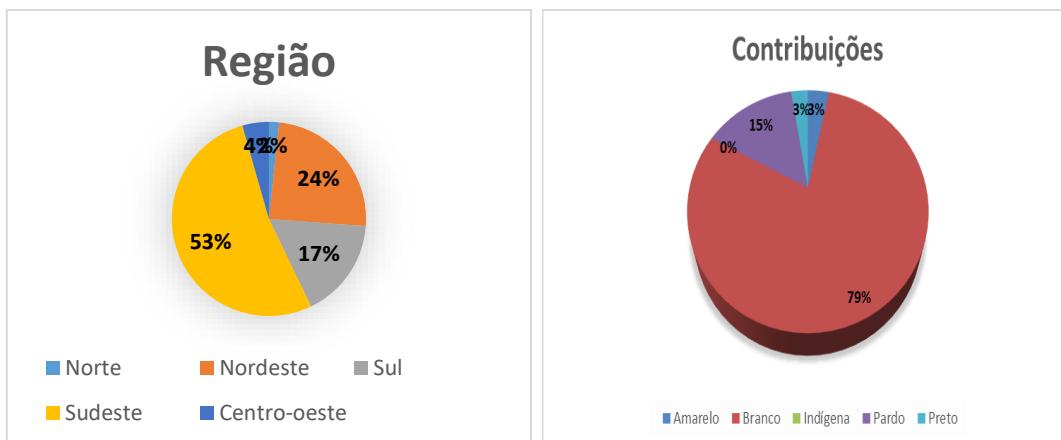
Cinco publicações em revistas científicas foram anexadas, mas não atenderam aos critérios de seleção adotados na revisão sistemática conduzida no presente relatório ou no dossiê submetido pelo demandante. Desse modo, esses artigos não forneceram evidências adicionais para serem integradas à análise. São eles: Voors *et al.*, 2022; Amin *et al.*, 2022; Xu *et al.*, 2022; Jhund *et al.*, 2022 e Solomon *et al.*, 2022.

12.2 Contribuições de Experiência e Opinião

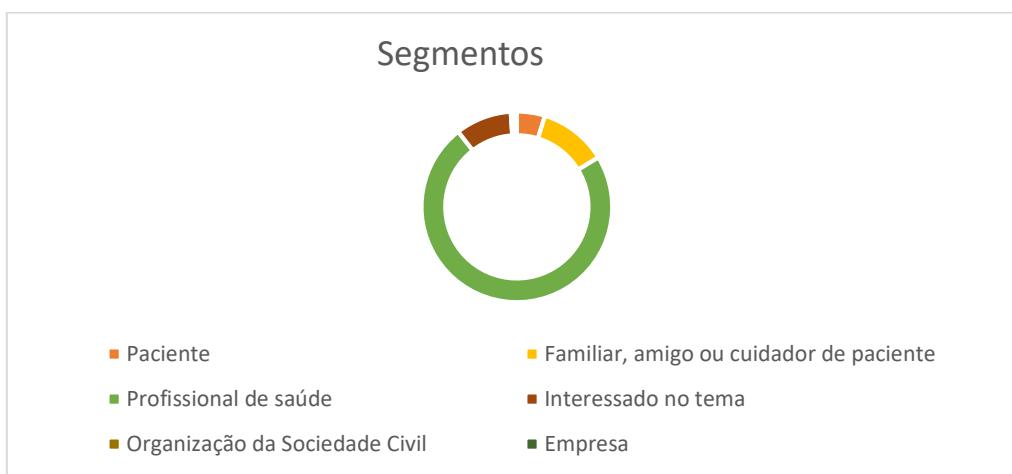
Para a análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião recebidas por meio da CP nº 99/2022 foi utilizado o método de codificação e categorização temática, a partir das respostas às perguntas abertas do formulário. Para desenvolver a parte operacional da análise foi utilizado o software NVivo.

Foram recebidas 294 contribuições de experiência e opinião, todas discordantes da recomendação inicial da Conitec. Participaram da consulta 14 pacientes, 34 familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, 215 profissionais de saúde, 28 interessados no tema, 02 organizações da sociedade civil e 01 empresa.

Em sua maioria, as contribuições foram enviadas por pessoas brancas (n=233; 79%), oriundas da região Sudeste do país (n=155; 53%), com idade entre 40 e 59 anos (n=129; 47%), do gênero masculino (n=157; 53,4%). Dentre os participantes, 252 declararam ter experiência com a tecnologia em avaliação, ou seja, 85,7% dessas pessoas.



Fonte: Contribuições da CP 99/2022.

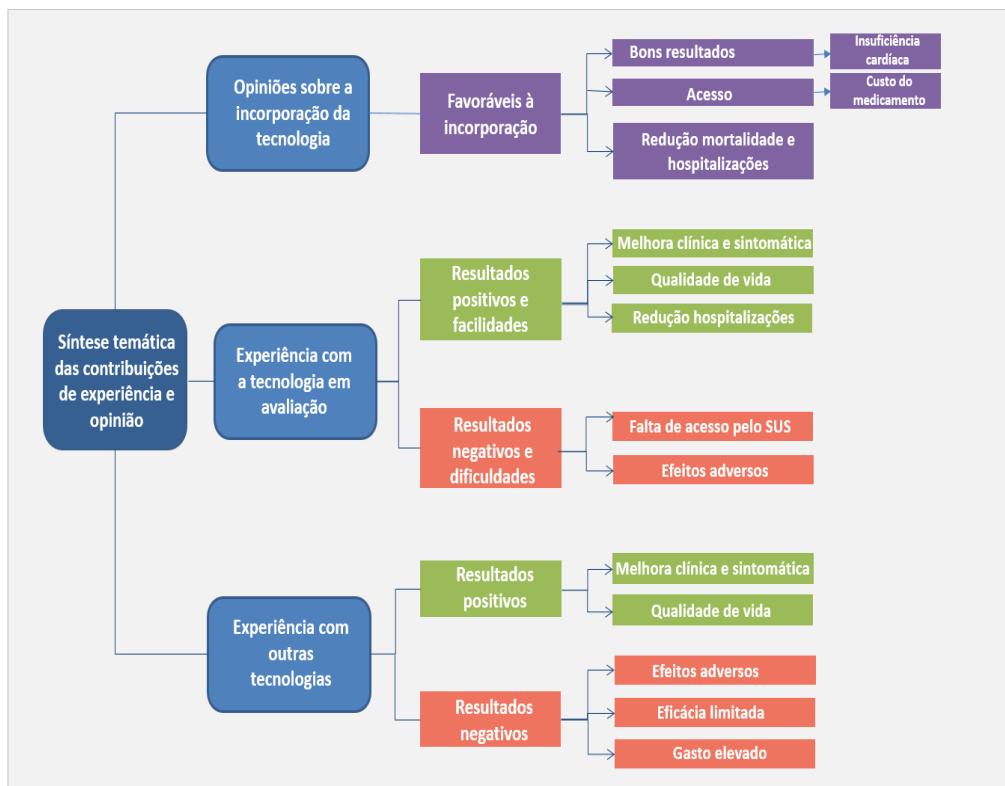


Fonte: Contribuições da CP 99/2022.

A totalidade dos respondentes (100%) discordou da recomendação preliminar da Conitec, desfavorável à incorporação.

As contribuições de experiência e opinião foram organizadas em torno de três eixos temáticos, relacionados às questões abertas do formulário.

1. Opiniões sobre a incorporação da tecnologia em avaliação;
2. Experiência com a tecnologia em avaliação;
3. Experiência com outras tecnologias.



Fonte: Contribuições da CP 99/2022.

Em relação à incorporação da tecnologia em avaliação, as opiniões versaram sobre os bons resultados terapêuticos do medicamento, especialmente no tratamento e prevenção da evolução da insuficiência cardíaca, a importância de garantir o acesso ao medicamento pelo SUS, principalmente por representar a única opção aprovada de tratamento para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, e a redução da mortalidade e hospitalizações. A questão do custo também foi mencionada, por este representar uma barreira para o acesso de algumas pessoas ao medicamento (Quadro 10).

Quadro 10. Eixo 1 - Opiniões sobre a incorporação da tecnologia em avaliação.

Códigos	Trechos
Bons resultados no tratamento e prevenção da evolução da IC	<p>"Os pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada se beneficiam significativamente do uso da empagliflozina em questões de remodelamento miocárdico, funcionalidade cardíaca e qualidade de vida, o que reduz custo com futura progressão da insuficiência cardíaca" (Profissional de saúde)</p> <p>"Tenho observado melhora clínica nos pacientes com insuficiência cardíaca, melhora da complicações, cansaço, diminuição do edemas" (Profissional de saúde)</p> <p>"medicação segura e eficaz para tratamento de pacientes já com Insuficiência cardíaca como para prevenção de evolução para Insuficiência Cardíaca" (Profissional de saúde)</p>
Acesso	<p>"A empagliflozina é a única medicação aprovada para o tratamento da ICFE preservada ou levemente reduzida" (Profissional de saúde)</p>

	<p>“Único medicamento que comprovou eficácia para pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada. Essas pessoas hoje não tem tratamento adequado pelo SUS.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p> <p>“Convivo com pessoas que utilizam do medicamento sugerido e apresentaram melhora no quadro e sintomas da doença após passarem a utilizar o mesmo e reclamam apenas do custo para adquirir o produto” (Interessado no tema)</p>
Redução da mortalidade e hospitalizações	<p>“Medicação extremamente eficiente para evitar internamentos e mortalidades em pacientes com insuficiência cardíaca. Deve ser disponibilizado a todos que se enquadrem no perfil, independente da idade” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p>
	<p>“Classe de medicamentos que tem grande impacto na proteção cardiorrenal, reduzindo desfechos graves” (Profissional de saúde)</p>
	<p>“Eu trabalho com pacientes com insuficiência cardíaca e sei o quanto essa medicação teve impacto no prognóstico da doença! Não só em termos de mortalidade, mas também em morbidade e hospitalização. Isso impacta em qualidade de vida e impacto econômico em saúde” (Profissional de saúde)</p>

Em relação à experiência com a tecnologia em avaliação, no âmbito dos resultados positivos e facilidades, destacaram-se menções à melhora clínica e sintomática, especialmente no aspecto cardíaco, melhora da qualidade de vida e diminuição de hospitalizações (Quadro 11).

Quadro 11. Eixo 2 - Resultados positivos e facilidades da tecnologia em avaliação.

Códigos	Trechos
Melhora clínica e sintomática	<p>“Proteção da função renal, controle glicêmico, peso corporal, prevenção de AVC isquêmico e mortalidade cardiovascular seja por AVC, infarto agudo do miocárdio ou insuficiência cardíaca além de prevenção de deterioração da função renal” (Profissional de saúde)</p>
	<p>“Com a minha mãe ajudou na IC, diabetes e doenças renal” (cuidador ou responsável)</p>
	<p>“Melhora da falta de ar e cansaço” (paciente)</p>
Melhora da qualidade de vida	<p>“Hoje ele já consegue tomar banho só, comer, caminhar e realizar atividades físicas por 30 minutos com qualidade” (cuidador ou responsável)</p>
	<p>“Ele realmente melhora nossa qualidade de vida, tomo ele por cerca de 4 meses, e vejo a melhora na minha rotina, como poder me exercitar, estar mais disposta, voltar as atividades cotidianas da vida” (paciente)</p>
	<p>“Meu pai melhorou a disposição, a capacidade de fazer exercícios, retomou atividades que havia deixado de fazer, como uma simples caminhada. Este medicamento mudou a vida do meu pai.” (cuidador ou responsável)</p>
Diminuição hospitalizações	<p>“Melhora dos sintomas de insuficiência cardíaca, diminuição da hospitalização por insuficiência cardíaca e melhora da qualidade de vida e função renal.” (cuidador ou responsável)</p>
	<p>“Diminuição de internação por descompensação da doença e diminuição de mortalidade cardiovascular.” (profissional de saúde)</p>

Quanto aos resultados negativos e dificuldades com a tecnologia em avaliação, destacaram-se menções ao aspecto do acesso, por conta do alto custo do medicamento, e aos eventos adversos, especialmente as infecções no trato genitourinário.

Cabe mencionar que diversas contribuições mencionaram a inexistência de resultados negativos (Quadro 12).

Quadro 12. Eixo 2 - Resultados negativos e dificuldades da tecnologia em avaliação.

Códigos	Trechos
Acesso	“Produto com preço alto no mercado, dificultando a compra pelos pacientes e, consequentemente, interferindo na adesão ao tratamento.” (profissional de saúde)
	“Dificuldade em manter tratamento devido ao custo do produto...” (cuidador ou responsável)
Eventos adversos	“Eventualmente as ITUs e candidíases genitais, que são facilmente controladas e tratadas, com custo-benefício muito bom para o paciente, apesar deste possível efeito colateral” (profissional de saúde)
	“Nenhuma dificuldade. Apenas cabe orientar o paciente quanto a higiene da região urogenital para prevenção de infecção fúngica, devido ao acúmulo de glicose na região” (profissional de saúde)
	“Hipotensão postural no início do tratamento e necessidade de boa higiene após o paciente urinar para diminuir risco de infecções” (profissional de saúde)

Em relação a outras tecnologias, a maioria dos respondentes mencionou ter tido experiência com medicamentos (Figura 11).

Figura. 11 - Experiência com outras tecnologias: classes e medicamentos.

bra ou ara II
sulfoniluréias betabloqueadores
diuréticos isglt2
inibidor neprilsina+bra
biguanidas ieca

Fonte: Contribuições da CP 99/2022.



Fonte: Contribuições da CP 99/2022.

Neste sentido, com relação aos efeitos positivos de outros medicamentos, foi mencionada a melhora clínica e sintomática, assim como da qualidade de vida (Quadro 13).

Quadro 13. Eixo 3 - Resultados positivos outras tecnologias.

Códigos	Trechos
Melhora clínica sintomática	"observo a redução da hospitalização e melhora de classe funcional da insuficiência cardíaca (Dapagliflozina)" (profissional de saúde)
	"Melhora dos sintomas relacionados a Insuficiência cardíaca (Sacubitril+Valsartana)" (profissional de saúde)
	"melhora da fração de ejeção e do quadro clínico (betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, Sacubitril + Valsartana)" (profissional de saúde)
Qualidade de vida	"Melhora da sobrevida e qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca.(Inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina, betabloqueadores,Sacubitril+Valsartana, Diuréticos. Agentes inotrópicos (dobutamina, levosimedana) e digoxina)" (Cuidador ou responsável)
	"Melhora significativa na qualidade de vida, mais disposição no trabalho e nos afazeres cotidianos.(Sacubitril+Valsartana, espironolactona, bisoprolol, furosemida.)" (paciente)

	<p>“SÃO SINÉRGICOS, TRAZEM IMPACTO POSITIVO NA QUALIDADE DE VIDA DO PACIENTE, MELHORAM CONGESTÃO, FADIGA, DESCONFORTO PRECORDIAL, ARRITMIA (Sacubitril+Valsartana, BISOPROLOL, METOPROLOL, SPIRONOLACTONA, FUROSEMIDA)” (profissional de saúde)</p> <p>“Redução nos sintomas, redução de internação hospitalar e visita a emergências e melhora na qualidade de vida. (Sacubitril+Valsartana, candesartana, valsartana, losartana, espironolactona e diuréticos)” (profissional de saúde)</p>
--	---

Em termos de resultados negativos, foram mencionados os eventos adversos, a eficácia limitada e o gasto elevado. Também houve menções à inexistência de resultados negativos. (Quadro 14).

Quadro 14. Eixo 3 - Resultados negativos de outras tecnologias.

Códigos	Trechos
Eventos adversos	“Sacubutril causa hipotensão. Carverdilol e bisoprolol causam diminuição da frequência cardíaca. Empaglifozina não causa essas queixas. É mais bem tolerado.” (profissional de saúde)
	“Efeitos colaterais como náuseas, vômitos, constipação intestinal no caso de análogos de GLP1 e hipoglicemias com as insulinas.” (profissional de saúde)
	“Redução de pressão arterial em alguns pacientes, que não toleravam o uso de IEC ou BRA, justificando o uso deste medicamento com critérios” (profissional de saúde)
Eficácia limitada	“Não persistência da melhora. Volta dos sintomas e piora dos parâmetros (Bisoprolol, diuréticos, BRA, IECA)” (profissional de saúde)
	“Melhora tímida da qualidade de vida sem melhora clínica (Digitálicos, betabloqueador, diuréticos, inibidores de eca)” (profissional de saúde)
	“Houve um melhora do cansaço, porém mesmo com as medicações usando em doses maxima conforme o médico prescreveu ainda tivemos duas crises em menos de 9 meses, que teve a necessidade de internamento (Sacubitril+Valsartana 200mg, Espironolactona 25mg, atenolo)”. (cuidador ou responsável)
Custo elevado	“A polifarmacia acaba acarretando eventos de hipotensão e aumento do custo do tratamento global, muitas vezes inviabilizando a adesão (Inibidores de ECA, Bloqueador de Mineralocorticoide, Betabloqueadores)” (profissional de saúde)
	“Polifarmácia, posologia, redução da adesão. Custo (Diurético, betabloqueador, BRA)”. (profissional de saúde)
	“Custo de aquisição elevado. Difícil de aderir ao tratamento (Liraglutida.)”. (cuidador ou responsável)

Em resumo, nesta consulta predominaram contribuições de profissionais de saúde e houve unanimidade nos argumentos favoráveis à incorporação da tecnologia, com menções aos resultados positivos do uso do medicamento em avaliação, principalmente devido aos bons resultados terapêuticos que apresenta e a potencialidade de evitar hospitalizações e mortes.

13. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Diante do exposto, os membros presentes do Comitê de Medicamentos na 117^a Reunião Ordinária, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação da empagliflozina para o tratamento de pacientes adultos, com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e levemente reduzida (FEVE > 40%) e classes funcionais NYHA II e III, adicional ao tratamento padrão. O Comitê de Medicamentos considerou que a consulta pública não trouxe elementos suficientes para uma mudança da recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 808/2023.

14. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 16, DE 27 DE ABRIL DE 2023

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a empagliflozina para o tratamento de pacientes adultos com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada e Levemente Reduzida (FEVE > 40%) e classes funcionais NYHA II e III, adicional ao tratamento padrão.

Ref.: 25000.103541/2022-33, 0033134332.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a empagliflozina para o tratamento de pacientes adultos com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada e Levemente Reduzida (FEVE > 40%) e classes funcionais NYHA II e III, adicional ao tratamento padrão.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

15. REFERÊNCIAS

1. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
2. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. Arq Bras Cardiol 2012; 98(1 suppl. 1): 1-33.
3. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):e38-360.
4. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. Eur Heart J. 2004;25(18):1614-9.
5. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, Butler J, Filippatos G. Reframing the association and significance of comorbidities in heart failure. Eur 2016;18(7):744-5. 12.
6. Bui AL, Horwitz TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2011;8(1):30-41.
7. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, et al; Investigadores Estudo BREATHE. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical aspects, care quality and hospitalization outcomes. Arq Bras Cardiol. 2015;104(6):433-42.
8. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIHSUS - Sistema de Informações Hospitalares do SUS. 2018.
9. Thangada ND, Agusala V, Ayers C, Pandey A. Abstract 15079: Prevalence and Prognostic Implications of Depression in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2019;140(Suppl_1):A15079-A.
10. Son YJ, Song Y, Nam S, Shin WY, Lee SJ, Jin DK. Factors associated with health-related quality of life in elderly Korean patients with heart failure. J Cardiovasc Nurs. 2012;27(6):528-38
11. O'Donnell J, Smith-Byrne K, Velardo C, Conrad N, Salimi-Khorshidi G, Doherty A, et al. Self-reported and objectively measured physical activity in people with and without chronic heart failure: UK Biobank analysis. Open Heart. 2020;7(1):e001099.

12. Burri E, Hochholzer K, Arenja N, et al. B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of dyspnoea in primary care. *Journal of Internal Medicine*. 2012;272(5):504-513.
13. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham Study. *N Engl J Med*. 1971; 285(26):1441-6.
14. Harlan WR, Oberman A, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Med*. 1977; 86(2):133-8.
15. Carlson KJ, Lee DC, Goroll AH, Leahy M, Johnson RA. An analysis of physicians' reasons for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients. *J Chronic Dis*. 1985; 38(9):733-9.
16. Eriksson H, Caidahl K, Larsson B, Ohlson LO, Welin L, Wilhelmsen L, et al. Cardiac and pulmonary causes of dyspnoea—validation of a scoring test for clinical-epidemiological use: the study of men born in 1913. *Eur Heart J*. 1987; 8(9):1007-14.
17. Montera MW, Almeida RA, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LZ, Réa-Neto A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(3 supl.3):1-65.
18. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, de Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436–539.
19. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromont N, Cleland JGF, et al. State of the art: using natriuretic peptides in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(9):824-39.
20. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria conjunta nº 17, de 18 de novembro de 2020. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida. 2020. p. 1-89.
21. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174–212.
22. Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. JARDIANCE® empagliflozina - [Bula]. 2021. p. 1-58.
23. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61.
24. Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
25. National Institute for Health and Care Excellence. (2021). Empagliflozin for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction [NICE Technology appraisal guidance No. 773]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta773>.
26. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):162.

27. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making*. 2006;26(4):410-20.
28. Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities. *Value Health*. 2016;19(8):1002- 8.
29. Pollard DJ, Brennan A, Dixon S, Waugh N, Elliott J, Heller S, et al. Cost-effectiveness of insulin pumps compared with multiple daily injections both provided with structured education for adults with type 1 diabetes: a health economic analysis of the Relative Effectiveness of Pumps over Structured Education (REPOSE) randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2018;8(4):e016766.
30. Peasgood T, Brennan A, Mansell P, Elliott J, Basarir H, Kruger J. The Impact of Diabetes-Related Complications on Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life in Adults with Type I Diabetes. *Med Decis Making*. 2016;36(8):1020-33.
31. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492.
32. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):606-19.
33. Ministério da Saúde do Brasil - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação - Sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 75 p.
34. Ministério da Saúde do Brasil - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação - Dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE <40%), NYHA II-IV, e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. 65 p.
35. Joseph P, Dokainish H, McCready T, Budaj A, Roy A, Ertl G, et al. A multinational registry to study the characteristics and outcomes of heart failure patients: The global congestive heart failure (G-CHF) registry. *Am Heart J*. 2020;227:56-63.
36. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):7-11.
37. Tardin OM, Pereira SB, Velloso MW, Balieiro HM, Costa B, Alves TO, et al. Genetic polymorphism G894T and the prognosis of heart failure outpatients. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4):352-8.
38. <https://www.nice.org.uk/>. Acesso em 06 nov. 2022.
39. <https://www.cadth.ca/empagliflozin>. Acesso em 06 nov. 2022.

40. <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>. Acesso em 06 nov. 2022.
41. <https://www.scottishmedicines.org.uk/>. Acesso em 06 nov. 2022.

ANEXO

Anexo 1 - Estratégias de busca utilizadas pelo demandante.

Identificador	Estratégia	Hits
MEDLINE via Pubmed		
#1	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))	5.962.864
#2	("empagliflozin"[Supplementary Concept] OR "empagliflozin"[All Fields])	2.031
#3	"heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR "cardiac failure"[All Fields]	290.747
#4	#1 AND #2 AND #3	455
EMBASE		
#1	'clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomi?ed controlled' NEXT/1 trial* OR rct OR 'randomly allocated' OR 'allocated randomly' OR 'random allocation' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEAR/1 blind* OR placebo*	2.631.793
#2	Empagliflozin OR "BI-10773"	5.678
#3	'heart failure'/de OR (cardiac NEXT/1 failure) OR (heart NEXT/1 failure)	473.390
#4	#1 AND #2 AND #3	1.009
Cochrane CENTRAL		
	MeSH descriptor: [Heart Failure] OR heart failure OR cardiac failure AND Empagliflozin OR "BI-10773"	395



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**